LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
F34 .R72 7 OLD
Traite de physiologie normale et pathol
24503272635

TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

TOME VII

SANG_LYMPHE_IMMUNITÉ

25 JANVIER 1927

PRIX SANS MAJORATION

65 FR.

MASSON & Cie

STANFORD·VNIVERSITY·LIBRARY

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/traitedephysiolo0007ghro

TRAITÉ
DE PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

DIVISIONS DE L'OUVRAGE

L'ouvrage sera complet en onze volumes formant chacun environ 500 pages du format grand in-8 (17 cm. × 25 cm.), les articles seront illustrés autant que les sujets le comporteront ; chaque tome sera publié et vendu séparément, les matières ont été divisées de telle façon que chaque volume embrasse, dans son ensemble, l'un des grands chapitres de la Physiologie.

TOME I. Physiologie générale.

TOME II. Digestion.

TOME III. Fonctions hépatiques et excrétion.

TOME IV. Les sécrétions internes.

TOME V. Respiration.

TOME VI. Circulation.

TOME VII. Les humeurs : Sang et lymphe, réactions d'immunité.

TOME VIII. Physiologie musculaire. Chaleur animale.

TOMES IX et X. Physiologie nerveuse.

TOME XI. Reproduction et croissance.

TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PRÉFACE

Fixer l'état d'une Science à un moment de son évolution ; indiquer à ceux qui veulent apprendre, la valeur des faits acquis et des résultats obtenus ; dévoiler à ceux qui désirent travailler, les imperfections et les lacunes de nos connaissances, tels sont les buts auxquels doit atteindre un Traité didactique.

Quand il s'agit de coordonner, en un résumé synthétique, les documents nombreux et souvent contradictoires qu'accumule une Science en constante évolution, comme la Physiologie, la tâche est particulièrement ardue et difficile. Ce qui la complique, c'est que la Physiologie est tributaire de toute une série de Sciences : elle leur demande des idées de recherches ; elle emprunte leurs méthodes et leurs moyens d'étude ; elle utilise et applique leurs résultats ; elle suit leur mouvement et profite de leurs progrès.

La première inspiratrice de la Physiologie fut la Médecine clinique. Alors que l'Anatomie était rudimentaire et que la Physiologie n'existait pas, il y eut des hommes assez clairvoyants et assez perspicaces pour créer une nosographie, dont une partie a traversé les âges et subsiste encore aujourd'hui sans avoir subi de notables changements. Cette œuvre initiale, concrétée dans les livres hippocratiques, devait conduire, beaucoup plus tard, à rechercher comment fonctionnent, à l'état normal, les diverses parties dont on connaissait déjà les manifestations

morbides. Ainsi la Pathologie précéda la Physiologie : il s'écoula près de 600 ans entre la période empirique, qui débute avec Hippocrate, et la période scientifique, qui s'ouvre avec Galien.

Interrompues pendant le moyen âge, les études physiologiques furent reprises à la Renaissance. Plus complexes et plus difficiles que les études anatomiques, elles progressèrent plus lentement. Cependant les découvertes réalisées aux XVIIe *et* XVIIIe *siècles par Harvey, Haller, Spallanzani, préparèrent l'œuvre féconde du* XIXe *siècle. Ce fut l'époque de cette illustre pléiade qui commence avec Legallois et Bichat pour continuer avec Magendie, Flourens, Claude Bernard, Marey, Chauveau, Ludwig, Schiff, les frères Weber, Paul Bert, Brown-Séquard. L'œuvre de ces savants, qui ont fondé la Physiologie moderne, est dominée par des préoccupations médicales. Tous ou presque tous ont fait autant de Pathologie expérimentale que de Physiologie et la plupart de leurs successeurs ont suivi leur exemple ; tant il est difficile de séparer ces deux grandes sections de la Biologie.*

Si la Médecine fournissait à la Physiologie des idées de travail, l'Anatomie semblait lui avoir préparé les cadres dans lesquels elle devait placer ses résultats. Pendant longtemps on essaya d'attribuer à chaque organe ou à chaque tissu une ou plusieurs fonctions spécifiques. Cette conception ne répond plus à l'état actuel de nos connaissances. Les études modernes ont établi que les classifications physiologiques ne peuvent pas se superposer aux classifications anatomiques. Elles doivent tenir compte des synergies qui unissent les différentes parties de l'organisme et les font collaborer à une même fonction. C'est l'idée directrice du plan que nous avons adopté.

Au milieu du XIXe *siècle, les progrès de l'Histologie dévoilèrent la structure intime des organes et des tissus et conduisirent à rechercher quelles modifications subissent les cellules au cours de leur fonctionnement. Ainsi se développa l'Histo-physiologie dont l'importance s'accroît chaque jour. L'Histologie morphologique, qui est à peu près achevée, fournit une base solide aux savants qui veulent, avec l'aide de l'Histochimie, étudier le mécanisme de l'activité cellulaire et localiser en des points précis les diverses manifestations biologiques.*

Si l'Embryologie fournit encore des renseignements à la Physiologie, si la Bactériologie lui fait connaître le rôle des microbes qui peuplent la cavité digestive, c'est la Chimie qui semble aujourd'hui la science la

plus importante, celle qui permet de mieux comprendre les nombreux problèmes que soulève l'étude des êtres vivants.

Les alchimistes avaient déjà pressenti le retentissement qu'auraient leurs études sur nos connaissances biologiques. Mais ils ne purent qu'émettre des hypothèses hasardeuses ou des théories erronées. John Mayow, au XVII*e siècle, fut le précurseur qui, profitant des résultats déjà acquis, entrevit le mécanisme des échanges respiratoires. Lavoisier s'engagea dans la même voie; mais il apporta des notions précises et exactes et devint ainsi le fondateur de la Chimie physiologique. Cette branche de la Biologie a pris, comme on sait, un développement immense. Toutes les découvertes de la Chimie organique réalisées en dehors de l'organisme, toutes les analyses, toutes les synthèses comportent des applications immédiates à la Biologie. L'introduction des micro-méthodes, en permettant de faire des analyses précises avec des quantités minimes, a réalisé un nouveau progrès, car elle a fourni le moyen de poursuivre et de multiplier les recherches sur un même animal, tout en évitant les prélèvements considérables qui modifient le fonctionnement de l'organisme et faussent les résultats.*

Les progrès de la Chimie ont été tellement considérables qu'on a pu, dans bien des cas, superposer l'action d'un corps à sa constitution chimique. D'après la formule des substances soumises à l'analyse ou créées par synthèse, on est capable de prédire quelle en sera l'influence sur les êtres vivants.

Si les études de Physique biologique sont moins activement poussées que les études de Chimie, elles ont cependant apporté un gros contingent de faits. La Physique fournit des méthodes d'examen et, en même temps, elle enregistre diverses manifestations biologiques. Elle donne le moyen d'exciter les tissus et d'explorer le fonctionnement des organes cachés. Elle inscrit les phénomènes. Elle dévoile les libérations d'énergie qui se font sous forme de mouvement, de chaleur, de lumière ou d'électricité.

Ce sont peut-être les progrès de la Chimie physique qui ont, à l'heure actuelle, la plus grande répercussion sur la Physiologie. En nous permettant de mieux connaître les lois qui président à ce qu'on peut appeler le fonctionnement de la matière anorganique, la Chimie physique a ouvert une voie nouvelle à la Biologie. Bien que les recherches ne datent que de quelques années, les résultats obtenus nous ont déjà fait comprendre le mécanisme de certains actes biologiques restés jusqu'alors

fort obscurs et ont permis de mieux préciser les innombrables conditions dont il faut tenir compte pour fixer exactement le déterminisme d'un phénomène.

Les applications de la Chimie, de la Physique et de la Chimie physique à la Biologie ont eu pour résultat de diminuer la barrière artificielle qu'on avait élevée entre la matière morte et la matière vivante. Les phénomènes biologiques obéissent aux lois physico-chimiques générales ; mais ils sont plus complexes et cette complexité même leur assigne une place spéciale et, en tout cas, rend plus difficile la compréhension des conditions qui les régissent.

Cependant on est déjà parvenu à exprimer par des formules algébriques divers phénomènes biologiques ; on a pu soumettre au calcul certaines manifestations vitales. Il est bien évident que les travaux futurs achèveront de supprimer le caractère particulier et quelque peu mystérieux des manifestations vitales et, en les ramenant aux lois cosmiques générales, augmenteront l'importance des mathématiques en biologie.

Comme toujours le progrès a compliqué l'étude. Il impose aux physiologistes des connaissances tellement variées et tellement étendues que la plupart des savants se sont cantonnés en une spécialité. Il n'est guère possible qu'un seul homme puisse acquérir, en des sujets aussi disparates, des connaissances suffisamment précises pour lui permettre d'apprécier exactement tous les faits qu'il doit exposer dans un traité didactique. Voilà pourquoi la collaboration s'impose. Elle est d'autant plus nécessaire que certaines études de Physiologie doivent être poursuivies comparativement sur les êtres les plus divers. Nous ne sommes plus à l'époque où l'on tenait en suspicion les résultats fournis par les physiologistes, parce qu'on n'osait pas étendre à l'homme les observations faites sur les animaux. Contrairement à ce qu'on supposait autrefois, nous savons aujourd'hui que certaines lois s'appliquent à toute la série des êtres, aux animaux comme aux végétaux, aux protozoaires comme aux protophytes. Nous montrerons dans cet ouvrage quels renseignements la Physiologie comparée, prise dans son expression la plus générale, fournit aux problèmes soulevés par l'étude de l'hérédité, de l'adaptation aux milieux, des synthèses organiques, des fermentations.

Il n'est pas jusqu'aux fonctions supérieures du système nerveux dont l'étude n'ait profité des observations recueillies sur les animaux, même

sur les animaux inférieurs. C'est ainsi qu'on a pu saisir l'origine des instincts et de l'intelligence. La distinction qu'on avait voulu établir autrefois entre la Psychologie et la Physiologie est artificielle et illusoire. La Psychologie doit être considérée comme une branche de la Physiologie. Elle a réalisé des progrès considérables depuis que, renonçant aux dissertations métaphysiques, elle a utilisé des méthodes précises d'investigation, qu'elle a étudié les manifestations psychiques des animaux, qu'elle a collaboré avec la Psychiatrie et qu'elle a su tirer parti des études anatomo-cliniques.

Si la Physiologie sert de base à la Pathologie, elle peut et doit utiliser à son tour les observations recueillies par les cliniciens et les anatomo-pathologistes. Depuis que des méthodes précises sont appliquées à l'examen des malades, depuis que la clinique emploie des appareils enregistreurs, qu'elle utilise les explorations radiologiques, qu'elle fait des analyses exactes et des dosages rigoureux, elle a été capable de fournir des indications intéressantes à la Physiologie. Elle a inspiré les recherches de la Pathologie expérimentale dont les études ont grandement contribué au développement de la Physiologie normale. La Physiologie normale et la Physiologie pathologique ont des relations tellement étroites qu'il est difficile de tracer leurs limites respectives. Voilà pourquoi, tout en donnant la plus large place à l'étude du fonctionnement normal, nous avons présenté quelques considérations sur les manifestations morbides. Il est à peu près impossible d'agir autrement. Les troubles produits par l'extirpation ou l'altération de certaines glandes, pancréas, surrénales, thyroïde ou parathyroïdes, ressortissent à la Physiologie pathologique. Qui pourrait se dispenser d'en tenir compte dans un traité de Physiologie normale? L'étude des poisons, qui est du domaine de la Pathologie expérimentale, fournit en maintes circonstances, des indications précieuses sur le fonctionnement des organes et des tissus, la substance toxique réalisant des séparations et des dissociations que la vivisection la plus habile ne saurait réussir.

Pour mener à bien la lourde tâche que nous nous sommes imposée, nous avons sollicité le concours des savants qui, en France et dans les pays latins, s'occupent d'études et de recherches physiologiques. Presque tous ont répondu à notre appel. Quelques-uns, malgré nos pressantes instances, n'ont pu distraire, pour un travail de compilation et de critique, une partie du temps qu'ils consacrent à des recherches originales.

Nous éprouvons un vif regret de ne pas voir inscrits sur le fronton de notre ouvrage les noms de ces physiologistes qui font honneur à notre pays.

Notre gratitude est acquise à tous ceux, français et étrangers, qui ont accepté de collaborer à notre œuvre et qui nous ont apporté l'appui de leur science et de leur autorité. Nous leur sommes profondément reconnaissant du travail qu'ils ont fourni et des efforts qu'ils ont faits pour assurer le succès de cet ouvrage.

Notre collaborateur et ami, Léon Binet, agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris, a bien voulu assumer les fonctions de secrétaire de la rédaction. Après nous avoir aidé à tracer le plan de l'ouvrage, il a colligé les documents nécessaires, a coordonné les différents articles et en a surveillé l'impression. Son inlassable activité fait espérer que les onze volumes de ce Traité paraîtront rapidement, en moins de trois années. Une table analytique terminera l'ouvrage et permettra de retrouver facilement les renseignements épars dans les divers articles, dont quelques-uns reprennent, sous des aspects différents, les mêmes questions.

Malgré les difficultés de l'heure présente, nos éditeurs n'ont pas hésité à nous prêter leur précieux concours. On sait que la Librairie Masson ne recule jamais devant les plus grands sacrifices quand il s'agit d'entreprendre une œuvre utile, capable de rehausser le prestige de la Science française. Ils n'ont rien épargné pour contribuer au succès de notre Traité de Physiologie normale et pathologique. *C'est, en toute confiance, que nous le présentons aux biologistes et aux médecins.*

G.-H. ROGER.

LISTE DES COLLABORATEURS

J. Abelous, Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse.
Ch. Achard, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
L. Ambard, Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
Th. Alajouanine, Médecin des Hôpitaux de Paris.
R. Argaud, Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Toulouse.
M. Arthus, Professeur à l'Institut de Physiologie de Lausanne.
E. Bardier, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.
G. Battez, Professeur agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger.
Yvan Bertrand, Chef de Laboratoire à la Salpêtrière, Paris.
L. Justin Besançon, Préparateur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
A. Besredka, Professeur à l'Institut Pasteur, Paris.
H. Bierry, Professeur à la Faculté des Sciences de Marseille.
Léon Binet, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
A. Blanchetière, Professeur Agrégé de Chimie à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Bordet, Directeur de l'Institut Pasteur, à Bruxelles.
F. Bremer, Attaché à l'Institut de Physiologie de Bruxelles.
H. Busquet, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Cardot, Chef du Laboratoire de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
P. Carnot, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
P. Chailley-Bert, Chargé du Cours de Physiologie appliquée à l'Education Physique à la Faculté de Médecine de Paris.
Ch. Champy, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
M. et Mme Chauchard, Directeur et Direct. Adj. de Laboratoire à l'Ecole des Hautes Etudes, Paris.
M. Chiray, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
P. Combemale, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lille.
L. Cornil, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Nancy.
E. Couvreur, Professeur à la Faculté des Sciences de Lyon.
L. Cuénot, Professeur à la Faculté des Sciences de Nancy.
L. Dautrebande, Chef du Laboratoire de Physiopathologie de la Fondation Reine Elisabeth, Bruxelles.
H. Delaunay, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Bordeaux.
C. Delezenne, Professeur de Physiologie à l'Institut Pasteur, Paris.

J. Demoor, Professeur de Physiologie à l'Institut de Physiologie de Bruxelles.
A. Desgrez, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Paris.
M. Doyon, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon.
Ch. Dubois, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lille.
R. Fabre, Pharmacien à l'Hôpital Necker à Paris.
Fabre, Préparateur du Laboratoire de Physique à la Faculté de Médecine de Paris.
Ch. Foix, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Fredericq, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Liège.
M. Garnier, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
L. Garrelon, Chef des travaux pratiques de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Gautrelet, Professeur Agrégé de Physiologie des Facultés de Médecine.
R. Gayet, Chef des Travaux du Laboratoire de Physiologie Pathologique à l'Ecole des Hautes Etudes, Collège de France.
J. Gournay, Préparateur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Hallion, Directeur du Laboratoire de Physiologie Pathologique au Collège de France.
A. Hautant, Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris.
E. Hédon, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.
L. Hédon, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.
H. Hermann, Chargé de Conférences de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger.
J. Jolly, Professeur au Collège de France, Paris.
Laignel-Lavastine, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
L. Lapicque, Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences de Paris.
H. Laugier, Chef du Laboratoire de Physiologie à la Faculté des Sciences de Paris.
L. Launoy, Professeur Agrégé des Facultés de Médecine.
J. Lefèvre, Agrégé de l'Université.
R. Legendre, Docteur ès sciences.
A. Le Grand, Préparateur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
F. Lemaitre, Professeur agrégé et Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris.
R. Leriche, Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
E. Lesné, Médecin des Hôpitaux de Paris.
J. Lévy-Valensi, Médecin des Hôpitaux de Paris.
J. Lhermitte, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
M. Lisbonne, Professeur à la Faculté de Médecine de Montpellier.
J.-B. Logre, Médecin Chef Adjoint de l'Infirmerie Spéciale de la Préfecture de Police, Paris.
P. Mathieu, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy.
W. Mestrezat, Professeur Agrégé des Facultés de Médecine, Paris.
P. Milian, Médecin des Hôpitaux de Paris.
M. Nicloux, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Ph. Pagniez, Médecin des Hôpitaux de Paris.
P. Parisot, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy.
A. Pezard, Directeur Adjoint à l'Ecole des Hautes-Etudes, Paris.
H. Pieron, Professeur au Collège de France, Paris.
A. Pi Suñer, Directeur de l'Institut de Physiologie de Barcelone.
A. Policard, Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.
Ch. Porcher, Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Lyon.
E. Rabaud, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.
F. Rathery, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Cl. Regaud, Professeur à l'Institut du Radium.
Ch. Richet, Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine de Paris.
Ch. Richet fils, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Roger, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
G. Roussy, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
D. Santenoise, Médecin des Asiles.
E. Schulmann, Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris.
J.-A. Sicard, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
L.-C. Soula, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Toulouse.
A. Strohl, Professeur de Physique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris.
A. Tournade, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger.
M. Vagliano, Professeur Agrégé à l'Université d'Athènes.
Velter, Professeur Agrégé d'Ophtalmologie à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Verne, Professeur Agrégé d'Histologie à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Vignes, Accoucheur des Hôpitaux de Paris.
H. de Waele, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Gand.
P.-Emile Weil, Médecin des Hôpitaux de Paris.
G. Weiss, Professeur de Physique à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
E. Wollman, Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris.

TRAITÉ
DE PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

TOME VII

TRAITÉ
DE PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE

G.-H. ROGER

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris
Doyen de la Faculté

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL :

LÉON BINET

Professeur agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris

TOME VII

SANG ET LYMPHE
RÉACTIONS D'IMMUNITÉ

PAR MM.

Ch. ACHARD, A. BESREDKA, Léon BINET, J. BESANÇON, J. BORDET, L. CUÉNOT, H. DELAUNAY, M. DOYON, R. FABRE, J. JOLLY, Ph. PAGNIEZ, G.-H. ROGER, F. SCHULMANN, P. Emile-WEIL.

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120, PARIS, VIe

1926

Tous droits de reproduction,
de traduction et d'adaptation
reservés pour tous pays

Copyright 1926 by Masson et Cie

356344

SANG

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES ET MORPHOLOGIE

Par J. JOLLY

Professeur au Collège de France

Situé au carrefour des fonctions de nutrition, le sang occupe une place toute spéciale dans l'étude de la Physiologie, car, en dehors de sa vie propre, il résume en lui-même la vie de tous les autres tissus ; et comme il est facile à atteindre sur le vivant et qu'on peut en recueillir sans dommage, de notables quantités, il sert de témoin à une infinité de recherches.

Le sang forme la partie fondamentale du milieu intérieur. C'est le milieu intérieur complet et circulant. Il faut y ajouter tous les liquides des espaces intercellulaires et des cavités séreuses et surtout la lymphe, qui représente un apport et qui est une des principales sources du renouvellement du sang. Le système lymphatique, au point de vue de la morphologie générale, peut être considéré comme une glande vasculaire branchée sur le système veineux. C'est un bourgeon du système vasculaire sanguin, bourgeon ramifié, aux terminaisons en cul-de-sac, dont les chylifères de la villosité intestinale sont l'exemple le plus frappant.

Le sang distribue l'oxygène après l'avoir recueilli au niveau des poumons. Il reçoit, transporte et distribue les matériaux nutritifs ainsi que les déchets des combustions qu'il amène aux organes chargés de les transformer et de les éliminer. Il recueille les produits de l'activité cellulaire et les sécrétions internes ; il régularise la température des différentes parties du corps ; il donne aux tissus et aux organes le degré de tension nécessaire à leur fonctionnement. Par sa coagulation et par la fibrine, il participe, dans une mesure encore discutée, à la réparation des tissus. Il porte en lui des éléments qui sont des fixateurs et des

vecteurs d'oxygène et d'autres qui, mobiles, débarrassent l'organisme des déchets solides et des parasites et qui transportent aussi des matériaux nutritifs et des diastases. Enfin le sang transporte des substances spéciales qui sont capables de neutraliser les substances toxiques introduites dans l'organisme.

CARACTÈRES PHYSIQUES

Couleur. — Le sang est coloré en rouge par l'hémoglobine des hématies. Suivant l'état d'oxygénation du pigment respiratoire, oxyhémoglobine ou hémoglobine réduite, le sang apparaît rouge vif, comme il l'est dans les artères des membres ou rouge très foncé, comme il l'est dans la plupart des veines. La coloration du sang veineux varie du reste suivant l'organe dont il provient et suivant l'état de repos ou d'activité de cet organe. La couleur du sang varie encore dans les empoisonnements lorsque l'hémoglobine forme par exemple des combinaisons nouvelles, avec l'oxyde de carbone, l'acide cyanhydrique ou lorsqu'elle est modifiée par des poisons méthémoglobinisants.

Opacité. — Le sang est opaque et cette opacité est due à la présence des globules en suspension. Le sang ne devient transparent que lorsque les globules rouges ont été détruits et que l'hémoglobine a été mise en liberté et dissoute dans le plasma.

Saveur. Odeur. — Le sang a une saveur légèrement salée. Son odeur, fade, rappelle celle de la sueur et est due probablement à la présence d'acides gras volatils.

Densité. — La densité du sang oscille entre 1057 et 1066 ; elle est voisine de 1059. Ses variations tiennent peu au plasma ; elles dépendent beaucoup plus du nombre des globules rouges et surtout de la quantité d'hémoglobine. Elles sont à peu près proportionnelles à la richesse du sang en hémoglobine.

Pression osmotique. — La pression osmotique du sang est à peu près égale à celle de sa partie liquide ou plasma. Celle du sérum est très voisine. Mesurée par l'abaissement du point de congélation, elle est chez l'homme à peu près de 0°55.

Température. — Chez les Mammifères et chez les Oiseaux, la température du sang est constante ; elle est fixe pour une même espèce animale, mais dans des conditions identiques, car elle varie un peu suivant la région où le sang a été recueilli. Chez les Vertébrés inférieurs (Reptiles, Poissons, Batraciens), la température du sang dépend du milieu

ambiant et elle suit ses variations. La chaleur spécifique du sang, déterminée chez le chien, est voisine de 0,9.

Viscosité. — La viscosité du sang est exprimée par le temps que met ce liquide à remplir un espace déterminé après avoir traversé un tube capillaire de longueur et de diamètre donnés, dans des conditions fixes de température et de pression. On compare la viscosité du liquide en expérience à celle de l'eau distillée, à la température du sang. La viscosité de l'eau à 38° étant égale à 1, la viscosité du sang de l'homme est en moyenne de 5. La viscosité dépend surtout du nombre des globules ; elle est diminuée en général dans les anémies et augmentée dans les polyglobulies et chaque fois que par une perte de liquide, le sang se concentre en globules. Elle dépend beaucoup moins des substances colloïdes du plasma. La viscosité du plasma présente des oscillations plus considérables que celles du sérum. Les variations de la viscosité du sang et du plasma ne sont pas parallèle à celles de la densité qui dépendent surtout de la quantité d'hémoglobine.

Coagulation. Plasma et sérum. — Le sang extrait des vaisseaux et exposé à l'air se prend en gelée. La coagulation comprend deux phases : assez rapidement le sang se prend en masse ; ce caillot contient les globules emprisonnés dans la fibrine. Dans une deuxième phase, qui se produit lentement, le caillot se rétracte et le sérum exsude : c'est un liquide transparent, incolore ou très légèrement coloré en jaune ambré ; il représente le plasma privé de la fibrine.

Sédimentation. — Chez certains animaux, comme le cheval, la coagulation est très lente ; la coagulation est retardée par le froid et par la conservation dans un vaisseau. Dans un segment de veine jugulaire de cheval, suspendu verticalement et conservé à une température basse, le sang ne coagule que très lentement et permet la chute complète des globules qui forment un dépôt à la partie inférieure. Cette sédimentation peut être obtenue aussi lorsqu'on ralentit ou qu'on empêche la coagulation en ajoutant au sang divers sels comme les oxalates, fluorures et citrates alcalins, ou qu'on le dilue avec des solutions salines conservatrices des globules. Cette méthode a été appliquée à l'étude du volume globulaire. On se sert d'appareils dans lesquels le mélange sanguin est soumis à la centrifugation (sédimentation mécanique, hématocrite de Hedin), soit en laissant le mélange déposer spontanément dans une éprouvette (sédimentation spontanée). Dans la méthode de Marcano (1) le sang est mélangé à un liquide salin (solution de sulfate de soude D. 1022, 100 ; NaCl, 1) auquel on ajoute 1 à 3 o/o de formol. Avec ces

(1) G. Marcano. La sédimentation sanguine et l'hémostéréométrie, *J. de Physiologie et de Pathologie générale*, 1901, p. 167.

méthodes, on a trouvé que la masse des globules en suspension représentait chez l'homme en volume et en poids, environ 40 à 48 o/o du sang total. La quantité de plasma, pour un volume donné de sang, est donc un peu plus grande que la quantité de globules qu'il tient en suspension.

On savait depuis longtemps que lorsque le sang coagule très lentement, les globules rouges ont le temps de sédimenter et que la partie supérieure du caillot est blanche ; c'est la couenne des anciens cliniciens. Cette coagulation plasmatique (Gilbert et Weil) s'observe, chez l'homme, dans diverses conditions, en particulier, chez les hémophiles. Mais certains sangs dont le temps de coagulation n'est pas allongé, donnent aussi la coagulation plasmatique. C'est qu'ici, la vitesse de chute des globules s'est trouvée accélérée. On sait en effet aujourd'hui qu'il y a des sangs à sédimentation lente et d'autres à sédimentation accélérée (P.-E. Weil et O. Claude). Fahreus a montré que la vitesse de chute était très accélérée chez la femme enceinte et qu'elle augmentait au voisinage du terme de la grossesse; mais cette propriété n'est pas spécifique et a été retrouvée dans diverses maladies (1).

La sédimentation des globules rouges varie avec la teneur du sang en CO^2; elle est plus rapide et plus complète pour le sang artériel que pour le sang veineux ; l'asphyxie la retarde et l'hyperventilation l'active (H. Roger et L. Binet) (2).

Propriétés du sérum. — Le sérum pur exsudé du caillot est un liquide transparent d'une densité voisine de 1030. Chez l'homme, il est presque toujours incolore. Il peut secondairement être coloré par suite de la présence de globules rouges accidentellement hémolysés. Le sérum normal ne contient pas d'hémoglobine. A l'état pathologique, le sérum peut être coloré par l'hémoglobine dissoute dans le plasma (hémoglobinémie). Le sérum peut être fluorescent, lorsqu'il renferme des pigments biliaires. Il peut être coloré en jaune par la bilirubine. Le sérum peut avoir un aspect laiteux; si le phénomène est peu marqué, le sérum est dit opalescent; s'il est très net, le sérum est dit lactescent. A l'état physiologique, l'opalescence est visible pendant la période digestive ; la lactescence s'observe chez les animaux allaités, les nourrissons, les adultes soumis au régime lacté ; elle est due à la présence de granulations graisseuses. Ces granulations extrêmement fines, dont la présence donne aux sérums opalescents et lactescents leur aspect spécial, sont difficiles à voir dans les con-

(1) O. Claude. Recherches sur la coagulation du sang. Coagulation plasmatique et coagulation spontanée. *Thèse*, Paris, 1908. — R. Fahreus. *The suspension stability of the Blood*. Stockholm, 1921. — Ph. Pagniez. De la sédimentation des globules rouges du sang et de la valeur biologique de ce phénomène, *Presse médicale*, 21 mai 1921, n° 41, p. 405.

(2) H. Roger et Léon Binet. Influence de la respiration sur la sédimentation des globules sanguins, *S. de Biologie*, 24 octobre 1925, XLIII, p. 1002.

ditions ordinaires de l'observation microscopique ; on les observe facilement à l'ultra-microscope (1).

La plupart des substances qui se trouvent contenues dans la partie liquide du sang se trouvent à l'état colloïdal, c'est-à-dire à l'état de suspensions ou d'émulsions extrêmement fines, dépassant de beaucoup le pouvoir du microscope. Les granules peuvent être séparés les uns des autres (solutions colloïdales ou sols) ou rapprochés, agglutinés (gels). Entre ces deux états physiques se trouve un grand nombre d'états intermédiaires ; de plus, le liquide qui sépare les granules contient des électrolytes dont les ions sont capables de se fixer sur les granules et de former avec eux des édifices physico-chimiques d'une complexité très grande.

Cet état colloïdal des constituants principaux du sang jette beaucoup de lumière sur l'idée que nous pouvons nous faire de la coagulation qui est avant tout une précipitation de colloïdes. Il permet aussi, dans une certaine mesure, d'expliquer les nombreuses propriétés biologiques que possède à l'état normal le sérum ou qu'il est capable d'acquérir dans certaines conditions particulières : propriétés précipitantes, agglutinantes, toxiques, antitoxiques, etc.

Réfractométrie. — La teneur du sérum en substances albuminoïdes peut varier à l'état physiologique et surtout dans les états pathologiques. Elle permet d'apprécier dans certains cas les variations de la dilution sanguine et l'hydrémie. Elle peut être mesurée par l'indice de réfraction qu'on obtient à l'aide des réfractomètres.

Quantité de sang. Masse totale du sang. — La quantité de sang contenue dans l'ensemble de l'organisme ou masse totale du sang, a été évaluée de différentes façons. On l'a évaluée par la saignée suivie du lavage de tout le système vasculaire, et en l'exprimant, soit par le nombre total des globules rouges (Malassez), soit par le poids total de l'hémoglobine (Welcker) (2). Dans la méthode de Malassez, on lave le système vasculaire avec un liquide conservateur des globules rouges (sérum formolé de Marcano) (3) ; dans la méthode de Welcker, on lave les vaisseaux avec de l'eau distillée. Avant l'opération, on a évalué le nombre des globules rouges contenus dans 1 millimètre cube par une numération pratiquée dans un échantillon de sang prélevé sur l'animal vivant, ou, par dosage, la quantité d'hémoglobine. Connaissant ensuite le volume total du liquide

(1) Cotton et Mouton. *Les ultra-microscopes et les objets ultra-microscopiques*, Paris, 1906. — J. Jolly. *Traité technique d'hématologie*, Paris, 1923.

(2) L. Malassez. Nouveaux procédés pour apprécier la masse totale du sang. *Archives de Physiologie*, 1874, p. 797. — Id. Recherches sur quelques variations que présente la masse totale du sang. *Archives de Physiologie*, 1875, p. 261. — H. Welcker. Bestimmungen der Menge des Körperblutes und der Blutfärbekraft, etc., *Zeitschrift f. rationelle Medicin*, IV, 1858, p. 145.

(3) J. Jolly et J. Stini. Masse totale du sang chez le rat blanc. *Société de Biologie*, 20 mai 1905, LVII, p. 835.

employé, il est facile d'en déduire, soit le nombre total des globules rouges, soit le poids total de l'hémoglobine du corps et aussi le volume total du sang. Ces méthodes donnent des résultats concordants. Les causes d'erreurs sont dues surtout à la difficulté de numérer ou de doser un échantillon moyen, le sang périphérique qu'on examine n'étant pas identique comme composition au sang profond, à la difficulté de connaître ce qui a été soustrait en hémoglobine ou en globules aux organes et aux tissus (globules rouges de la rate, hémoglobine des muscles).

On a aussi cherché à déterminer la masse totale par des procédés indirects qui consistent à évaluer, soit l'hémoglobine, soit le nombre des globules dans un échantillon recueilli avant l'expérience, à injecter dans la circulation un volume connu de sérum ou d'eau salée isotonique, à prélever ensuite un autre échantillon qu'on traite comme le premier et à comparer les deux résultats. Mais ces méthodes contiennent encore plus de causes d'erreurs que les précédentes. A côté des procédés reposant soit sur le dosage de l'hémoglobine soit sur la numération des hématies, il faut placer la méthode de Gréhant et Quinquaud (1) basée sur la propriété que possède l'oxyde de carbone de donner avec l'hémoglobine une combinaison plus fixe que l'oxyhémoglobine et dans laquelle on évalue le volume de l'oxyde de carbone fixé par la masse du sang et la capacité respiratoire de deux échantillons de sang, l'un avant l'empoisonnement, l'autre après. On connaît le volume de CO absorbé par 100 centimètres cubes de sang ; on en déduit facilement le volume total du sang. Cette méthode a été appliquée à l'homme par Haldane et Smith (2). Au point de vue expérimental, il ne semble pas qu'elle ait donné des résultats plus exacts que les méthodes de Welcker et de Malassez.

Dans ces dernières années, des auteurs américains ont cherché à évaluer la masse totale par l'introduction dans le sang de matières colorantes non toxiques qui ne diffusent pas et ne s'éliminent qu'avec une grande lenteur. Connaissant la quantité de colorant introduit dans la circulation, on évalue le volume total du sang par un dosage colorimétrique de cette substance dans le plasma d'un échantillon de sang prélevé après l'injection (3). Cette méthode paraît avoir donné des résultats intéressants.

(1) Gréhant et Quinquaud. Recherches de physiologie pathologique sur la respiration. *Journal de l'Anatomie*, XVIII, 1882, p. 469. — Gréhant. *Les gaz du sang*, p. 123.

(2) Haldane et Smith. The Mass and oxygen capacity of the blood in Man. *J. of Physiology*, XXV, 1900, p. 331. — A.-H. Salvesen. The Determination of Blood Volume by the carbon monoxyde method. *The Journal of biological Chemistry*, XL, nov. 1919, p. 109. — Voyez aussi Frank *in Handbuch der phys. methodik* de Tigerstedt et Fr. Muller *in Handbuch der bioch. Arbeitsmethoden* de Abderhalden.

(3) Hooper, Smith, Belt and Whipple. Experimental control of a Dye Blood Volume Method. *The Am. Journ. of Physiology*, LI, 1920, p. 205. — Smith. Repeated Determination of Blood Volume at Short Intervals by means of the Dye Method, *The Am. Journ. of Physiology*, LI, 1920, p. 221. — Dawson, Evans and Whipple. Behavior of large Series of Dyes Introduced in tho the circulation Blood. *The Am. Journ. of Physiology*, LI, 1920, p. 232. — Mc Quarrie and Davis. Blood Volume as determi-

Pour bien des raisons, la masse totale du sang ne peut être évaluée que d'une manière approchée. On admet qu'elle atteint, chez l'homme 7 à 8 o/o, soit environ 1/13 du poids du corps, soit un peu moins de 5 litres pour un homme de 65 kilogs. Elle varie beaucoup suivant les espèces animales. Chez le chien, elle est d'environ 8 o/o, chez le lapin 5 o/o, chez le rat 4,5 o/o, chez la grenouille 2 à 4 o/o. Pour un même animal, la masse totale paraît un volume assez fixe dont les variations ont une grande tendance à se rétablir rapidement. Elle diminue avec le jeûne et les pertes d'eau et se rétablit avec l'absorption de l'eau et des aliments.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Réaction. — La réaction du sang au papier de tournesol et aux indicateurs usuels est alcaline. Cette alcalinité est due au bicarbonate et au phosphate de soude du plasma. Mais cette alcalinité n'est qu'apparente, les sels dont elle dépend possèdant encore une fonction acide. L'alcalinité véritable d'une solution est représentée par le nombre d'ions OH et l'acidité vraie par le nombre d'ions H en liberté dans la solution. La chimie physique nous a donné une méthode électrométrique qui permet de trouver la concentration, dans une solution, des ions H et OH. L'application de cette méthode à l'étude du sang montre que ce liquide organique est très voisin de la neutralité.

Constituants chimiques du sang. — Le sang est formé d'une partie solide représentée par les éléments figurés ou globules et d'une partie liquide, le plasma. Les globules rouges contiennent surtout de l'eau et de l'hémoglobine. Ils contiennent aussi une globuline, de la cholestérine, de la lécithine, des acides gras et en petite quantité, du chlore, du potassium, du sodium, des phosphates, du fer, de l'acide sulfurique et de l'acide phosphorique. Les globules blancs contiennent de l'eau, une globuline, une nucléo-protéide, du glycogène, de la cholestérine, de la lécithine et diverses substances minérales : chlore, potassium, sodium, calcium, acide phosphorique, zinc. Le plasma renferme environ 90 o/o d'eau et 10 o/o de matières solides. Les substances organiques, qui représentent 9 o/o, sont formées par des albuminoïdes (albumine et globuline et fibrinogène que la coagulation transforme en fibrine), cholestérine, lécithine, urée, sucres, graisses, savons. Parmi les substances minérales se trouvent le chlore, le potassium, le sodium, l'acide sulfurique et l'acide phosphorique, les phosphates de calcium et de magnésium ; on y a trouvé aussi, en petite quantité de l'arsenic, de l'iode, du manganèse. Enfin, les globules

ned by the Change in Refractivity of the Serum non Protein Fraction after Injection of certain Colloids into the circulation. *The Am. Journ. of Physiology*, LI, 1920, p. 257.

rouges et le plasma, contiennent aussi des gaz. Les hématies renferment de l'oxygène, de l'acide carbonique et de l'azote ; le plasma contient ces mêmes gaz et, de plus, des traces d'argon, d'hydrogène et d'oxyde de carbone (1).

EXAMEN MICROSCOPIQUE DU SANG

Examinée au microscope, une goutte de sang d'homme apparaît comme une suspension d'éléments colorés dans un plasma incolore. Les éléments colorés sont jaunes ; lorsqu'ils sont superposés, la teinte vire vers l'orangé et le rouge ; ce sont les globules rouges ou hématies. Ils sont petits, très nombreux, arrondis, discoïdes. La tache centrale qu'ils présentent, claire ou foncée suivant la mise au point, correspond à une dépression qui existe sur chaque face du disque, d'où la forme en haltère des globules en suspension qui se montrent par la tranche. Si la couche de sang contenue dans la préparation a une épaisseur suffisante, les hématies s'agglutinent en s'accolant par leurs grandes faces et forment des piles qui se réunissent sous des angles variés. Dans les mailles de ce réseau apparaissent des éléments incolores et réfringents. Ce sont les globules blancs ou leucocytes. Ils sont beaucoup moins nombreux, plus volumineux, de forme souvent irrégulière. Enfin, à côté des leucocytes, on observe, par petits groupes, des éléments plus petits, incolores, qui sont les plaquettes ou globulins (2).

LES HÉMATIES

Forme. Agglutination en piles. — Les globules rouges de l'homme et des mammifères, examinés au microscope flottant dans leur propre plasma, apparaissent comme des disques arrondis, déprimés sur chaque face. On en trouve parfois qui ont la forme sphérique : ils apparaissent alors réfringents ; d'autres sont convexes-concaves, en forme de capsule ou de calotte. Ce sont là des altérations artificielles qui ne représentent pas la forme normale des hématies. La forme en cupule est une modification très superficielle ; elle ne s'accompagne pas de la diffusion de l'hémoglobine ; elle est momentanée et réversible ; elle permet le retour à la forme biconcave ; elle est une conséquence de l'élasticité de la membrane. La forme sphérique représente une modification plus profonde ; elle est réversible, mais dans une certaine mesure seulement, lorsqu'elle ne dure pas depuis trop longtemps et qu'elle ne s'est pas accompagnée de diffusion de l'hémoglobine.

(1) Voir L. Dautrebande. *Les gaz du sang*, t. V. Respiration.

(2) Voyez, sur toutes les questions qui concernent l'observation microscopique du sang : J. Jolly. *Traité technique d'hématologie*, Paris, 1923.

Lorsque la préparation est suffisamment épaisse, les piles se forment instantanément. La formation et la dissociation des piles permettent d'apprécier la consistance extrêmement molle, mais en même temps élastique des hématies ; lorsqu'elles sont entraînées par les courants de liquides, elles apparaissent comme des gouttelettes fluides capables de reprendre immédiatement leur forme d'équilibre, dès qu'elles flottent librement.

Les piles ne se produisent pas d'une manière constante dans toutes les préparations de sang frais. Elles se produisent difficilement avec le sang

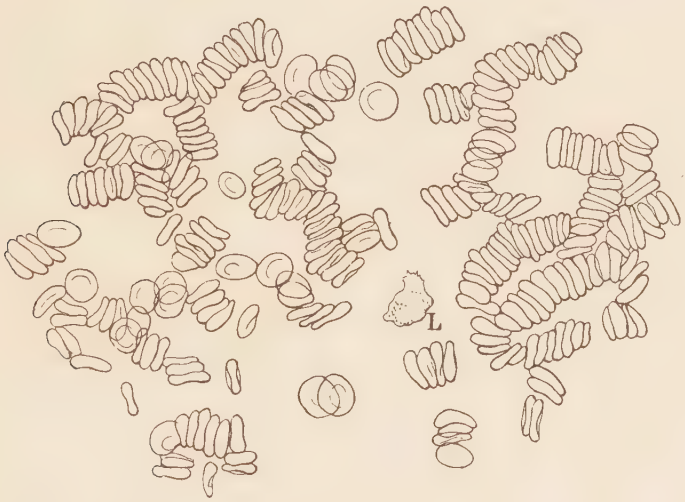

Fig. 1. — Sang d'homme examiné à l'état frais. Hématies isolées et agglutinées en piles. L, leucocyte. 650 diam.

des mammifères qui ont des hématies plus petites et plus altérables que celles de l'homme. La formation des piles n'est pas un phénomène artificiel ; elle n'est pas due à la précipitation de la fibrine. Le phénomène se produit *in vivo* ; il est physiologique et dû à la tension superficielle et à la tendance qu'ont les corps aplatis flottant dans un liquide, à s'accoler par leur plus grande surface.

Observation des hématies dans le sang circulant. — La forme des hématies, leur agglutination en pile sont des faits qui peuvent être vérifiés dans les vaisseaux pendant la vie. L'examen des capillaires du lit de l'ongle à la lumière directe ne permet pas encore l'emploi de grossissements suffisants. De bonnes observations ont été faites sur l'épiploon du chien. Mais le meilleur objet est l'aile de la chauve-souris. La forme biconcave des globules rouges, leur agglutination en piles dans les veinules et les capillaires, la préexistence des plaquettes, la margination des

leucocytes dans les points où la circulation est ralentie, sont des faits qui peuvent y être facilement observés (1).

Altérations spontanées des hématies. — En dehors de la transformation en sphère ou en cupule, les hématies conservées dans une préparation de sang frais subissent des altérations dont les principales sont la transformation en sphères garnies de volumineuses éminences coniques et aussi en sphères hérissées de nombreux et fins piquants qui donnent au globule rouge l'aspect d'un fruit de marronnier. Ces altérations sont réversibles, mais tant qu'elles ne s'accompagnent pas d'un commencement de diffusion de l'hémoglobine.

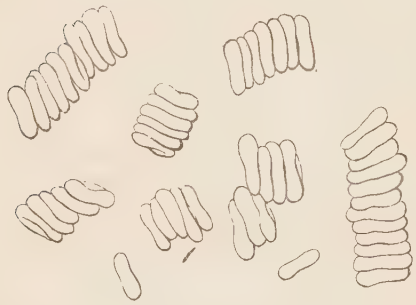

Fig. 2. — Sang d'homme examiné à l'état frais sans réactifs. Aspect des hématies dans de courtes piles. 1.200 diam.

Action de l'eau distillée et des solutions salées. — L'addition d'eau distillée à la goutte de sang transforme l'hématie en une sphère qui se décolore rapidement par diffusion du pigment sanguin. Dans les solutions salées faibles (à 1, 2, 3 o/oo), la transformation sphérique et la diffusion de l'hémoglobine se produisent plus lentement. Dans les solutions à 7, 8 ou 9 o/oo, la diffusion ne se produit plus ; mais un certain nombre d'hématies sont cependant modifiées dans leur forme et deviennent épineuses. L'altération de forme est donc distincte de l'hémolyse. Les modifications de forme produites dans les solutions salines conservatrices du pigment sanguin sont réversibles et peuvent disparaître par l'agitation ou la centrifugation. Les globules altérés peuvent aussi reprendre leur forme discoïde si on les replace dans leur propre sérum.

En examinant avec attention ce qui se passe dans les solutions salées de titre croissant, on s'aperçoit que la diffusion de l'hémoglobine se produit au voisinage de 5 o/oo et dans les solutions de titre inférieur, qu'elle ne se produit plus dans les solutions de 5 à 10 o/oo et que c'est au voisinage de 9 o/oo que la forme et les dimensions des hématies, sont, chez l'homme, le mieux conservées. Dans les solutions très concentrées (5, 10, 20 o/o), beaucoup d'hématies s'aplatissent, prennent une forme lamelleuse, augmentent de diamètre ; elles deviennent parfois si minces que leurs bords se recroquevillent.

(1) J. Jolly. Sur quelques points de la morphologie du sang étudiés par l'observation de la circulation dans l'aile de la chauve-souris. *Archives d'Anatomie microscopique*, juin 1909, XI, p. 94.

Action de la chaleur et des autres agents physiques. — La dessiccation du sang sur une lame de verre fixe les globules rouges dans leur forme, mais n'empêche pas la dissolution de l'hémoglobine si la lame est plongée ensuite dans l'eau. Cependant, si la dessiccation date de quelque temps ou si elle a été complétée par un chauffage à 120°, l'hémoglobine ne diffuse plus.

Si l'on fait agir une température de 52° à 55° sur une goutte de sang liquide maintenue entre lame et lamelle, en portant la préparation sur

Fig. 3. — Circulation du sang dans l'aile de la chauve-souris.
Un des capillaires aboutit à une veine. Les flèches indiquent le sens du courant.

une plaque chauffante, les globules rouges subissent rapidement une profonde altération. Ils deviennent sphériques, laissent échapper des sphérules incolores, deviennent fluides et se fragmentent en gouttelettes. Les plus grosses sphérules ne perdent que lentement leur hémoglobine, les plus petites sont complètement décolorées et sont animées de mouvements browniens. Globules sphériques et sphérules sont tous décolorés vers 65°. Ces phénomènes paraissent dus à la fusion de certaines parties du stroma.

Les congélations répétées, les décharges électriques produisent des effets du même genre. La compression, l'agitation et le broiement des hématies avec des poudres insolubles (silice, verre, etc.) arrivent aussi à détruire le stroma et à mettre l'hémoglobine en liberté.

Les globules rouges paraissent assez peu sensibles, *in vitro*, aux rayons du radium et aux rayons X; cependant on a pu, dans certaines conditions, obtenir l'hémolyse avec ces agents physiques. L'hémolyse produite par le radium paraît être causée par les rayons β. On a obtenu aussi

l'hémolyse des globules rouges par les rayons ultra-violets et par les rayons visibles du spectre, en les rendant plus sensibles par l'addition de substances fluorescentes au milieu (1).

Noyau des globules rouges. — Examinés dans le sang frais ou sur des préparations fixées et colorées par les réactifs histologiques, les globules rouges de l'homme et des mammifères ne montrent pas de noyaux. Les nucléoïdes qu'on y a quelquefois décrits ne correspondent qu'à des altérations artificielles. Cependant, dans certaines conditions, particulièrement dans le sang des mammifères nouveau-nés, on peut observer de véritables restes nucléaires qui se présentent le plus souvent comme un petit corps sphérique central colorable par les couleurs nucléaires (2) ; quelquefois le reste nucléaire chromatique est double ou divisé en plusieurs fragments inégaux. Ces restes nucléaires chromatiques peuvent apparaître dans le sang de l'homme au cours de certaines anémies, à la

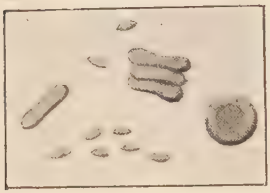

Fig. 4. — Capillaire de l'aile de la chauve-souris. Sang examiné pendant la circulation. Hématies et globulins. 1.000 diam.

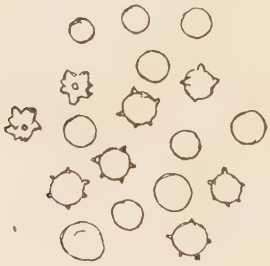

Fig. 5.

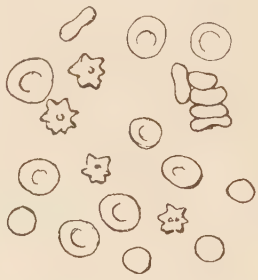

Fig. 6.

Fig. 5. — Sang de lapin mélangé à une solution NaCl à 6 p. 1000. Globules rouges sphériques et épineux.
Fig. 6. — Les mêmes globules replacés dans leur propre sérum.

suite de la splénectomie, dans le sang des malades atteints d'ictère hémolytique, etc. Ils sont le reliquat du noyau des hématies. Le globule rouge

(1) V. Henri et A. Mayer. Action des radiations du radium sur les globules rouges. Modifications des échanges osmotiques. *Société de Biologie*, 21 novembre 1903, t. LV, p. 1414 — W. Hausmann. Ueber Strahlenhemolyse *Strahlentherapie*, IX, 1919, p. 46. — W. Hausmann und W. Kerl. Zur Kenntnis der biologischen Radiumwirkung. *Strahlentherapie*, Bd. XI, 1920, p. 1027. — H. Holthusen. Blutveränderungen durch Röntgenbestrahlung und deren Sensibilisierung. *Strahlentherapie*, 1922, XIV, Heft 3, p. 561. — W. Hausmann. *Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie*, Wien et Berlin, 1923. — R. Fabre et H. Simonnet. Sur l'action sensibilisatrice des solutions d'hématoporphyrine. *Société de Biologie*, 7 novembre 1925, t. XCIII, n° 32, p. 1153.

(2) J. Jolly. Sur la formation des globules rouges des Mammifères, *Société de*

des Mammifères représente en effet une cellule transformée qui a perdu son noyau. Le cytoplasme, comme celui de la fibre cristallinienne, s'est adapté étroitement à sa fonction qui doit persister quelque temps après la disparition du noyau. Celle-ci se produit dans la grande majorité des globules rouges par une transformation chimique assez rapide qui aboutit à la dissolution intracytoplasmique des substances nucléaires. L'expulsion de chromatine, la persistance de restes nucléaires sont des phénomènes qui, dans cette évolution, doivent être considérés comme exceptionnels.

Fig. 7. — Sang d'homme mélangé à une solution NaCl à 10 p. 100. Aspect lamelleux des hématies. 750 diam.

Globules rouges nucléés. — A la naissance, dans le sang de la circulation générale chez l'homme et chez presque tous les Mammifères, on peut voir, en petit nombre, des globules rouges nucléés. Ils disparaissent assez vite du sang, et au bout de peu de jours en général, on ne les trouve plus que dans les tissus hématopoïétiques. On peut les voir réapparaître dans le sang au cours des anémies. Ils correspondent à deux types principaux : les normoblastes, qui ont les dimensions d'un globule rouge ordinaire, un cytoplasme bien coloré par l'hémoglobine, un noyau petit, sphérique, exceptionnellement bourgeonnant, en bissac, en trèfle, en rosace, à charpente chromatique condensée, — les mégaloblastes, de taille plus grande, à cytoplasme moins riche en hémoglobine, à noyau plus grand, arrondi, à charpente chromatique plus lâche, qui représentent des cellules immatures, encore capables de multiplication. Ces deux types de globules rouges nucléés se trouvent régulièrement dans la moelle osseuse rouge.

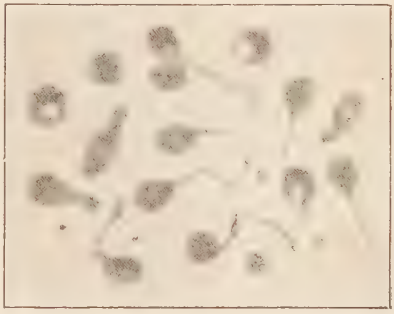

Fig. 8. — Sang d'homme. Altérations des hématies produites par une température de 55° à 60°. 800 diam.

Cytoplasme des hématies. — Le cytoplasme des hématies sans noyau de l'homme et des mammifères apparaît en général absolument homo-

Biologie, 25 mars 1905 et 10 nov. 1906. *C. R. de l'Association des Anatomistes*, VII. 1er *Congrès int. d'Anatomie*, Genève, août 1905, p. 108, et *Archives d'Anatomie microscopique*, 1907, XI, fasc. 2, p. 133. — Jolly et Vallée. *Soc. de Biologie*, 3 nov. 1906.

gène et électivement coloré par les réactifs qui, comme l'éosine et l'orange appartiennent à la catégorie des couleurs dites acides (sels d'acides colorés). La colorabilité des hématies par les couleurs acides est en général d'autant plus grande que l'hématie est plus chargée d'hémoglobine.

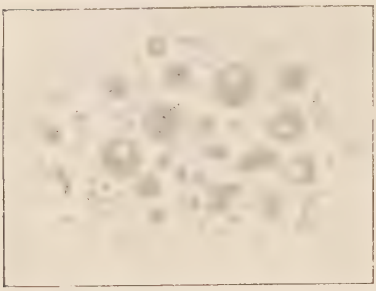

Fig. 9. — Sang d'homme. Altérations des hématies produites par l'action d'une température de 55° à 60°. 800 diam.

Dans le sang normal, on peut quelquefois rencontrer quelques hématies dont les réactions colorantes sont modifiées qualitativement. Ces modifications peuvent se voir, dans certaines anémies, sur un grand nombre d'hématies qui prennent une certaine affinité pour les couleurs basiques : avec les bleus de méthylène, la toluidine, elles se teintent en bleu et non en vert ; avec les colorations combinées éosine-bleu, elles prennent une teinte bleuâtre intermédiaire, indice d'une affinité moindre pour la couleur acide ; en même temps, le globule a perdu son aspect homogène et vitreux et apparaît très finement granuleux. Dans le sang des diabétiques, Bremer a décrit une modification de la colorabilité des globules rouges qui prennent difficilement ou pas du tout certaines couleurs acides comme le rouge congo ou le bleu de méthyle.

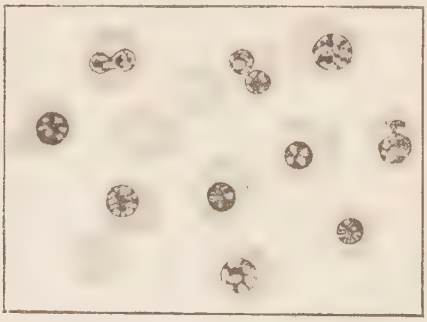

Fig. 10. — Sang d'homme. Anémie aiguë post-hémorragique. Globules rouges nucléés (normoblastes). 800 diam.

Dans certains cas pathologiques, dans les anémies en particulier, on peut voir, dans les globules rouges, de très fines granulations colorables par les couleurs basiques (granulations basophiles). Ces granulations peuvent exister dans des globules rouges nucléés. Elles ne proviennent pas de la chromatine ; elles ne représentent pas un noyau pulvérisé. Leur nature est encore discutée. Dans les ictères hémolytiques, l'action des colorants basiques sur des hématies incomplètement fixées fait apparaître, dans des globules à peu près décolorés, des granulations très fines, le plus souvent réunies en chaînettes ou en réseaux (hématies granulofilamenteuses). Ces hématies paraissent correspondre, au moins en parties, aux globules polychromatophiles des préparations fixées. On a aujourd'hui une certaine tendance à considérer les unes et les autres comme des globules jeunes dont l'apparition dans le sang serait un symptôme de régénération.

On a pu quelquefois, mettre en évidence, dans les hématies des Mammifères, dans certaines conditions, et à l'aide de techniques particulières, des mitochondries et un centrosome. Quant aux corps annulaires décrits sous le nom de corps de Cabot et visibles parfois dans les anémies, on ignore encore s'il s'agit d'un reliquat de la membrane nucléaire ou de la membrane de l'hématie elle-même.

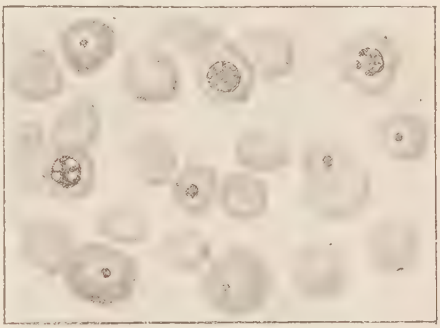

Fig. 11. — Sang de porc. Globules rouges nucléés et restes nucléaires chromatiques. 1.000 diam.

Morphologie comparée. — L'immense majorité des mammifères qui ont été examinés ont des hématies anologues à celles de l'homme. Elles n'en diffèrent que par leurs dimensions qui varient suivant les espèces. Seuls, les Camélides et les Lamas possèdent des globules rouges très minces, ovalaires, sans qu'on puisse connaître la raison de cette disposition exceptionnelle. Ces globules ne contiennent pas de noyau. Chez les Poissons, les Batraciens, les Reptiles et les Oiseaux, on trouve au contraire, des globules elliptiques et biconvexes qui possèdent régulièrement un noyau. Chez les Cyclostomes, le sang contient des globules discoïdes nucléés. Enfin le sang, l'hémolymphe ou le liquide cavitaire contiennent aussi, chez certaines espèces d'invertébrés, particulièrement chez les Annélides, des cellules hémoglobiques nucléées.

Fig. 12. — Sang d'homme. Anémie pernicieuse. Hématies portant des restes nucléaires chromatiques. 750 diam.

Nombre des hématies. Variations physiologiques. — Recueilli dans les mêmes conditions, par une piqûre de la peau ou des petits vaisseaux superficiels par exemple, le sang de l'homme contient un nombre assez fixe de globules rouges. Ce nombre oscille autour de 4.500.000 par millimètre cube.

Pour une même espèce animale considérée, le nombre des globules rouges varie peu, mais il est très différent suivant les espèces. Certains mammifères ont des chiffres beaucoup plus élevés que l'homme (chèvre, rat, chameau, lama, etc.). Chez le chien (5.500.000), le lapin (4.300.000), le cobaye (4.200.000), on trouve des chiffres assez rapprochés de ceux de l'homme. Chez les Oiseaux, le nombre des hématies est moindre et oscille entre 2 et 3 millions; chez les Poissons, les Reptiles

et les Batraciens, il est encore plus faible. D'une manière générale, dans la série des Vertébrés, le nombre des globules rouges est d'autant plus grand que les échanges sont plus actifs. Le volume des hématies varie en raison inverse du nombre. Même chez les Mammifères, c'est dans les espèces où les globules sont les plus petits qu'on trouve souvent les nombres les plus forts, sans qu'on puisse voir là une loi générale. La diminution de volume et l'augmentation de nombre multiplient les surfaces d'échange et doivent être considérées comme un perfectionnement.

Le nombre des globules rouges varie suivant la région de l'arbre circulatoire où le sang a été prélevé. Comme l'ont montré les expériences

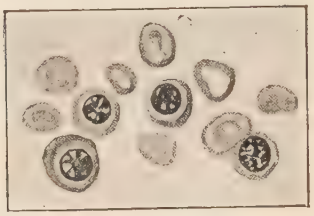

Fig. 13. — Sang de rat. Globules rouges nucléés. 1.000 diam.

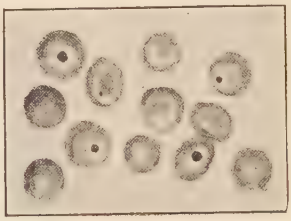

Fig. 14. — Sang d'un jeune chat. Restes nucléaires chromatiques des hématies. 1.000 diam.

de Malassez, sur le chien et le lapin, le sang artériel est partout identique à lui-même. Le sang des veines et des capillaires est d'une manière générale plus riche en hématies que le sang des artères. Le sang des veines des membres et surtout des veinules contient plus de globules que le sang des artères. Le sang des capillaires contient plus de globules que le sang des veines des membres. Le sang veineux qui revient de l'intestin, des reins, de la rate, des glandes est ordinairement plus riche en globules que le sang de l'artère correspondante. D'une manière générale, le sang profond contient moins de globules que le sang périphérique. Ces modifications, si on laisse de côté ce qui concerne les tissus hématopoïétiques, ne sont pas dues à des néoformations, mais à des actions circulatoires. Toutes les causes qui ralentissent le cours du sang produisent l'accumulation des hématies (1).

Chez l'homme, les différences qu'on peut observer suivant la région cutanée où le sang capillaire est recueilli sont en général peu importantes; mais elles peuvent être appréciables s'il existe des différences de température et de circulation. On trouve en général des chiffres plus

(1) L. Malassez. De la numération des globules rouges du sang. *Thèse*, Paris, 1873 et *Archives de Physiologie*, 1877. — Hayem. *Du sang*. Paris, 1889. — J. Jolly. *Traité technique d'hématologie*, 1923, p. 113.

forts dans les points où la circulation est ralentie. Chez les hémiplégiques, on compte plus d'hématies dans le membre paralysé que dans le membre sain.

D'un individu à l'autre, à l'état de santé, le nombre des globules rouges varie très peu ; les variations individuelles sont en rapport avec le degré d'activité physique, avec les conditions de vie. L'exercice, la vie au grand air, l'accélération des échanges pendant la saison froide, produisent des augmentations. On trouve en général un peu moins de globules chez la femme que chez l'homme.

Au cours du développement intra-utérin, le nombre des globules rouges augmente progressivement et chez certaines espèces, cette augmentation se poursuit quelque temps pendant la vie extra-utérine. Chez l'homme, à la naissance, le nombre définitif est atteint ; on trouve, même, chez les nouveau-nés, des chiffres plus forts que chez l'adulte. Ces différences tiennent surtout à la perte d'eau subie par le nouveau-né pendant la première semaine et à la concentration du sang en globules.

La menstruation, l'accouchement, produisent chez la femme des abaissements momentanés en rapport avec l'importance de la perte de sang. La grossesse produit le plus souvent une certaine diminution de nombre, appréciable surtout dans les derniers mois.

Alimentation. Inanition. Hibernation. Régimes. — L'inanition complète avec privation d'eau produit en général, au début, une augmentation progressive du nombre des hématies due à la concentration du sang en globules. Lorsqu'on prolonge l'expérience, cette augmentation est suivie d'une diminution tardive qui correspond à une véritable anémie. La privation d'eau a les mêmes effets que l'inanition complète au début : elle produit une augmentation des hématies par concentration. On obtient les mêmes effets par la dessiccation ; l'expérience peut être réalisée avec des grenouilles placées en vase clos.

L'hibernation produit des effets analogues à ceux de l'inanition. Chez la marmotte, pendant la première partie de la période de sommeil, on observe une augmentation des hématies par concentration globulaire. A la fin de la période de torpeur, on peut observer une diminution.

L'ingestion abondante d'eau produit en général une diminution légère, inconstante et fugace du nombre des hématies. L'ingestion d'aliments solides produit le plus souvent une augmentation légère et très passagère. L'influence des régimes est mal connue. La ration insuffisante en albuminoïdes chez les carnivores ne provoque pas nécessairement l'anémie, et dans la production des anémies, chez l'homme, l'alimentation insuffisante n'apparaît pas au premier plan. Cependant lorsque l'organisme est en voie de croissance, l'alimentation insuffisante ou déficiente peut avoir un effet très net. Un régime pauvre en fer, comme le régime lacté exclusif, trop longtemps prolongé chez les jeunes enfants, peut provoquer de véritables anémies. Chez les enfants de 2 à 15 ans, un régime insuffisant, contenant trop de lait et de pain blanc et pas assez de viande,

est aussi capable de causer des anémies qui cèdent à un changement de régime. Les régimes déficients en vitamines sont aussi capables de produire l'anémie.

Pertes d'eau. Hémorragies. Injections intraveineuses. Transfusion. — Les pertes d'eau produisent les mêmes effets que la privation d'eau : elles provoquent une augmentation du nombre des globules par concentration. La diurèse exagérée, les sueurs abdominales, une évaporation pulmonaire plus active, la diarrhée, peuvent avoir cet effet. L'œdème, l'ascite, agissent comme la diurèse ; au moment de la résorption de l'exsudat, le nombre des globules rouges revient à la normale.

A la suite des exercices physiques violents, on peut observer une augmentation de globules ; elle est due en partie à la concentration globulaire sous l'influence de la sudation et d'une évaporation pulmonaire plus grande; mais elle est due aussi au nombre plus grand des hématies qui circulent.

Après les hémorragies, le sang emprunte immédiatement à la lymphe et aux tissus l'eau qui lui est nécessaire pour reconstituer son volume, comme le montre l'abaissement du nombre des globules rouges qui se produit aussitôt. La concentration moléculaire du plasma revient presque instantanément à la normale. Le pouvoir que possède le sang de rétablir promptement son volume primitif et son équilibre physico-chimique peut être constaté aussi dans les expériences inverses lorsqu'on injecte dans les veines ou sous la peau des solutions salées qui produisent d'abord en général une diminution globulaire par dilution du sang. La concentration moléculaire se rétablit rapidement; le taux de l'albumine revient vite à la normale et le nombre des globules rouges reprend en dernier lieu son niveau primitif. Quand il s'agit de solutions hypertoniques, la chute des globules rouges est plus considérable, parce qu'il se produit un afflux de l'eau des tissus. L'effort des reins rétablit ensuite l'équilibre.

A la suite des transfusions de sang, on observe une augmentation du nombre des hématies dont l'importance est en rapport avec la quantité de sang injecté. Le plasma en excès est rapidement éliminé ; les globules disparaissent lentement ; l'hyperglobulie disparaît en quelques jours.

Température, lumière, radiations. — Les modifications qui ont été observées chez l'homme par les changement survenus dans la température extérieure sont peu importantes et passagères et dues surtout à une perte d'eau à la fois par la peau et par le poumon ou à une distribution inégale en rapport avec des actions vaso-motrices. Des modifications de température plus intenses et plus prolongées, dans les expériences sur les animaux, peuvent conduire à la mort par hyperthermie ou par réfrigération et dans ces cas, on peut observer la destruction d'un certain nombre de globules et de l'hémoglobinurie.

La saison froide, chez l'individu normal, augmente légèrement le nombre des hématies ; c'est là une augmentation véritable, en rapport avec l'intensité plus grande des échanges. Il n'est pas démontré que le climat tropical, à lui seul, produise des diminutions globulaires importantes ; les anémies des tropiques sont avant tout causées par la présence de parasites spéciaux dans le sang.

La lumière semble avoir peu d'influence. Au point de vue expérimental et sur un individu normal, ni la lumière solaire, ni les rayons ultra-violets ne paraissent modifier le nombre des globules rouges, pas plus que le taux de l'hémoglobine ; mais chez les enfants rachitiques dont le sang est appauvri en globules et en pigment, les rayons ultra-violets produisent une stimulation heureuse de la réparation sanguine.

Au moyen d'expériences, on n'a pas encore obtenu d'une manière précise, par les rayons X ou les rayons γ du radium, des diminutions globulaires et des anémies ; cependant, il existe chez l'homme un certain nombre d'observations cliniques qui paraissent montrer que ces radiations sont capables de produire des anémies graves et même mortelles. Il est probable que dans ces faits, l'appauvrissement du sang en globules est une conséquence de l'action destructive produite par les radiations sur les tissus formateurs (1).

Influence de l'altitude et de la raréfaction de l'air. Hyperglobulie des altitudes. — A la suite des premières observations de Viault faites en 1890 sur les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud, un grand nombre d'observateurs ont signalé l'augmentation du nombre des globules rouges consécutive au séjour aux altitudes élevées. Malgré des faits contradictoires, cette hyperglobulie paraît réelle et a pu être reproduite au laboratoire dans des caisses à dépression. Mais les augmentations globulaires légères et brusques qui ont été observées dans les ascensions sont dues à d'autres causes ; il s'agit ici de phénomènes d'inégale répartition sous l'influence d'actions vaso-motrices causées par le froid ou par d'autres facteurs. L'examen comparatif du sang profond et du sang périphérique a permis quelquefois de montrer que l'augmentation ne concernait que le sang périphérique.

Modifications pathologiques du nombre des hématies. — La diminution du nombre des hématies se voit aussi dans un très grand nombre d'états pathologiques où elle constitue le signe le plus frappant de l'anémie. Toutefois, la diminution du nombre des globules rouges ne peut suffire à elle seule à caractériser le degré de l'anémie ; il faut y ajou-

(1) P. Emile-Weil et A. Lacassagne. Anémie pernicieuse et leucémie myéloïde mortelles provoquées par la manipulation des substances radioactives. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 3 mars 1925, t. XCIII, n° 9. — M. Brulé et R. Boulin. Un cas d'anémie pernicieuse aplastique provoquée par le radium. *Société méd. des Hôpitaux*, 27 mars 1925.

ter la connaissance de la quantité d'hémoglobine totale et surtout la connaissance de la valeur globulaire, c'est-à-dire la quantité d'hémoglobine contenue dans chaque globule rouge.

A côté des polyglobulies fausses, dues à la concentration, telles qu'on les voit dans les maladies du cœur mal compensées, on peut observer aussi des augmentations véritables, durables qui accompagnent divers états pathologiques. Parmi ces polyglobulies, on peut distinguer les polyglobulies réactionnelles comme celles qu'on voit dans certaines intoxications, la polyglobulie de la cyanose par obstacle respiratoire, la polyglobulie de la cyanose congénitale par malformation cardiaque, enfin la polyglobulie essentielle (maladie de Vaquez, érythrémie), maladie dont la nature n'est pas encore connue, mais qui paraît consister dans une suractivité particulière des tissus hématopoïétiques.

Dimensions des hématies. — Pour une même espèce animale, le diamètre moyen des globules rouges est un chiffre assez constant. Le diamètre moyen des hématies de l'homme est voisin de 7 μ 5. Les diamètres extrêmes oscillent entre 6 et 9 μ. Les globules dont les dimensions dépassent ces chiffres sont exceptionnels. Dans le sang normal, les globules très petits et très gros sont rares ; la plupart des hématies ont des dimensions qui se rapprochent du diamètre moyen et oscillent entre 7 et 8 μ. Cette uniformité cesse dans les états pathologiques où le diamètre moyen s'éloigne de la normale : les globules de taille extrême deviennent alors beaucoup plus nombreux. Comme chez les autres mammifères, le diamètre moyen des hématies est, chez l'homme, plus grand chez le fœtus que chez l'individu nouveau-né. Il est, chez l'enfant, à la naissance, plus grand que chez l'adulte (8,5 au lieu de 7,5) (1). Chez les différentes espèces animales, les dimensions des hématies ont une valeur constante pour chaque espèce ; chez les Mammifères, le diamètre moyen oscille entre 9 μ (éléphant) et 3 ou 4 μ (chèvre). Les globules rouges nucléés des Oiseaux, Poissons, Reptiles et surtout des Batraciens, ont des dimensions beaucoup plus grandes. Il n'existe pas de rapport certain entre la taille des animaux et la dimension de leurs hématies ; il existe, au contraire, une relation évidente entre la dimension des globules, leur nombre et les besoins respiratoires de l'animal. Les Mammifères, dont les besoins respiratoires sont considérables, ont des globules plus petits et plus nombreux que ceux des Vertébrés inférieurs. Chez les Mammifères, le nombre et la grandeur des hématies marchent aussi de pair ; les espèces à petits globules ont des hématies nombreuses. Malgré des exceptions, ces faits sont aussi en rapport avec le degré d'activité de l'animal, et c'est chez les Ruminants coureurs (chèvre, cerf, chevrotain, antilope) qu'on trouve les globules les plus petits et les plus nombreux. Si on compare entre eux les animaux à glo-

(1) J. Jolly. *Traité technique d'hématologie*, p. 129. — T. Saragea. Le diamètre des hématies de l'homme aux différents âges de la vie. *Société de Biologie*, 11 février 1922, t. LXXXVI, n° 6, p. 312.

bules rouges nucléés, on constate que les globules les plus gros et les moins nombreux appartiennent aux Batraciens urodèles, dont l'activité est très faible, tandis que les plus petits appartiennent aux Oiseaux dont les échanges sont très intenses. La diminution de volume et l'augmentation de nombre, pour un même poids de pigment respiratoire, multiplient les surfaces d'échange ; malgré certaines exceptions qui tiennent à des circonstances accessoires, il y a là une adaptation évidente à la fonction.

Le diamètre moyen des hématies augmente chez l'homme à la suite des grandes hémorragies et dans un certain nombre d'états pathologiques, particulièrement dans certaines anémies graves, dans la cyanose congénitale, dans certains ictères, etc. Dans presque tous les cas où le diamètre moyen est modifié, la régularité du diamètre des hématies disparaît (anisocytose). Cette irrégularité de diamètre s'accompagne souvent, sur les préparations définitives, de déformations dues à des modifications de la consistance du stroma (poïkilocytose).

La privation d'eau et les pertes d'eau, par les purgatifs par exemple, produisent chez les animaux et chez l'homme une augmentation du diamètre des hématies due vraisemblablement à une perte d'eau et à un aplatissement. Chez l'homme, l'ingestion de 30 grammes de sulfate de soude détermine après 2 ou 3 heures une augmentation du nombre des hématies de 1 million et une variation de diamètre de 7 μ 7 à 8 μ 1. Le diamètre revient rapidement aux valeurs antérieures par absorption d'eau (1).

A l'état physiologique, les hématies paraissent donc capables de subir des modifications de diamètre passagères, en rapport avec les changements qui se passent dans la teneur en eau du plasma sanguin.

Malassez avait signalé déjà la diminution de diamètre (gonflement) des hématies du sang veineux. Ces faits, confirmés par Hamburger, sont expliqués par lui comme un gonflement dû à l'acide carbonique, plus riche dans le sang veineux. C'est probablement à une explication de ce genre qu'il faut rapporter les faits décrits récemment par Price Jones qui a trouvé des variations diurnes du diamètre globulaire (2).

Les modifications de diamètre que nous venons de décrire existent *in vivo*. Elles sont bien distinctes de celles que l'on produit expérimentalement *in vitro* par l'action des solutions salées sur les hématies. Comme nous l'avons vu plus haut, les solutions salées très faibles (hypotoniques) gonflent les globules et diminuent leur diamètre ; les solutions fortes (très hypertoniques) les aplatissent et augmentent leur diamètre.

(1) T. Saragea. Le diamètre globulaire pendant la privation d'eau. *Société de Biologie*, 22 juillet 1922, t. LXXXVII, p. 623.

(2) Hamburger. *Osmotischer Druck und Ionenlehre*, Wiesbaden, 1902. — Price-Jones. The Diurnal variation in the sizes of red blood cells. *The Journal of Path. and Bact.*, t. XXIII, n° 4, 1920, p. 37.

Surface des hématies. — La surface des hématies de l'homme a été calculée par Welcker (1) à l'aide de modèles de plâtre très grossis construits d'après les résultats de ses mensurations (7 μ 7 de diamètre moyen et 1 μ 9 d'épaisseur). Il a obtenu chez l'homme, pour un globule, 0 mm² 000128 soit 640 millimètres carrés comme surface globulaire totale dans 1 millimètre cube de sang contenant 5 millions de globules rouges, 2.816 mètres carrés pour l'ensemble de la surface globulaire du corps de l'homme et 81 mètres carrés pour la surface totale des globules qui pénètrent dans le poumon en une seconde.

Volume des hématies. — Par une méthode analogue, Welcker est arrivé à donner pour l'homme et pour un seul globule, un volume de 0 mm³ 000000072. Les chiffres obtenus en estimant le volume globulaire d'après le sédiment globulaire sont un peu différents : ils sont plus grands. Cela tient à ce que dans le sang défibriné et surtout dans les solutions salées isotoniques qui empêchent la coagulation, les globules sont plus ou moins déformés, ce qui augmente les espaces interglobulaires. Le volume du sédiment sera donc toujours plus grand que le volume réel occupé par les globules dans le sang circulant. Cependant, plus le sang sera riche en globules, plus le dépôt sera considérable. C'est ce qui a donné l'idée de se servir de la sédimentation pour évaluer indirectement le nombre des globules. Mais ce mode d'évaluation ne peut remplacer la numération directe. Non seulement les espaces interglobulaires sont agrandis par les déformations globulaires, mais le tassement du dépôt sera plus ou moins grand suivant qu'on aura employé ou non la force centrifuge ; enfin le volume des leucocytes est compris dans le dépôt, ce qui peut être une cause d'erreur appréciable s'ils sont très augmentés de nombre. Le volume du sédiment n'exprime donc pas le volume vrai des hématies ; les variations du sédiment ne sont pas parallèles aux variations du volume globulaire. On a cherché à répondre à ces objections en employant des liquides fixateurs des globules rouges et en utilisant la sédimentation spontanée pour éviter les variations de tassements dues à la centrifugation. Comme pour les numérations, le liquide le plus favorable pour les mélanges est celui de Marcano (solution de sulfate de soude D 1022 : 100 volumes ; formol : 1 volume).

A côté de ces méthodes directes, on a proposé, pour l'évaluation du volume globulaire, des méthodes physico-chimiques reposant sur la mesure de la conductivité électrique du liquide interglobulaire ou basées sur la règle des mélanges. Dans les analyses chimiques du sang, les résultats obtenus sont rapportés au poids sec du dépôt globulaire ou au poids humide (poids globulaire vrai). Chez l'homme et les mammifères,

(1) H. Welcker. Grosse, Zahl, Volum, Oberfläche und Farbe der Blutkörperchen bei Menschen und bei Thieren. *Zeitschrift f. rat. Medicin*, 3e série, XX, 1863, p. 257.

100 grammes de sang contiennent environ 33 o/o de globules en poids vrai ; ces 33 grammes contiennent environ 21 grammes d'eau et 12 grammes de résidu sec. Les 66 grammes de plasma contiennent environ 6 grammes de résidu sec, ce qui donne un résidu total de 18 à 20 o/o (Mayer et Schæffer) (1).

Le volume globulaire est modifié par les changements de la concentration moléculaire du milieu. Lorsque la concentration s'abaisse, le globule absorbe de l'eau, se gonfle et tend vers la forme sphérique. Lorsque la concentration s'élève, le globule perd de son eau et s'aplatit. Les variations de diamètre globulaire expriment donc, dans certaines conditions, et entre certaines limites seulement, les variations de volume. La présence des acides en petite proportion tend à augmenter le volume des hématies qui diminuent en même temps de diamètre. L'augmentation de l'acide carbonique dans le sang produit le même effet *in vitro* et même *in vivo* : le volume globulaire est un peu plus grand dans le sang veineux que dans le sang artériel ; le diamètre apparent est par suite plus petit.

Hémoglobine de l'hématie. Valeur globulaire. — La matière colorante rouge du sang, l'hémoglobine, dissoute dans le plasma de certains invertébrés, est, chez l'homme et chez tous les vertébrés, fixée sur les hématies. L'action de l'eau distillée sur les globules provoque la diffusion de l'hémoglobine : il reste le stroma, substance albuminoïde complexe dans laquelle on trouve de l'eau, des graisses, de la lécithine, de la cholestérine, des phosphates alcalins, des chlorures alcalins et des substances albuminoïdes parmi lesquelles la globuline du globule, distincte de la globuline du sérum.

L'hémoglobine (2) est une substance protéique contenant du fer ; elle est cristallisable. Les cristaux, dont la forme varie suivant les espèces animales, appartiennent à un type fondamental : le prisme orthorombique. Mais l'hémoglobine est surtout définie par ses caractères spectroscopiques et par les caractères spectroscopiques de ses dérivés.

L'hémoglobine est la substance respiratoire du sang ; c'est grâce à elle que les hématies fixent l'oxygène, par l'intermédiaire du plasma sanguin. Elle constitue la plus grande partie de la masse de l'hématie ; elle forme chez l'homme environ 90 o/o de son poids sec. Quant à la manière dont l'hémoglobine est unie au stroma globulaire, elle sera examinée un peu plus loin, à propos de l'hémolyse et des hypothèses qui ont été faites sur la structure du globule rouge.

Chez l'homme adulte, la quantité d'hémoglobine contenue dans 100 centimètres cubes de sang est d'environ 13 grammes. Cette quantité

(1) A. Mayer et G. Schaeffer. Recherches sur la teneur des tissus en lipoïdes (4e mémoire). Teneur en lipoïdes des globules et du sérum sanguin. *Journ. de Physiologie et de Pathologie générale*, XV, n° 5, septembre 1913, p. 984.

(2) Voir l'article de René Fabre. L'Hémoglobine, p. 59 du même tome.

est un peu plus grande dans le sang veineux qui contient aussi plus de globules. Les variations physiologiques de la quantité d'hémoglobine sont en général parallèles à celles que subit le nombre des globules rouges, mais jusqu'à un certain point seulement. Déjà à l'état physiologique, pendant la période de croissance, en particulier, les deux courbes peuvent être tout à fait distinctes. Mais si on considère les faits pathologiques, cette divergence apparaît avec beaucoup plus de netteté encore. Il en est de même si on compare des espèces animales différentes, à l'état physiologique. Cela tient à ce que la quantité d'hémoglobine contenue dans chaque hématie, ce qu'on nomme la *valeur globulaire* ou valeur hémoglobique, n'est pas une valeur fixe : elle varie d'une espèce à l'autre, et dans la même espèce, chez l'homme par exemple, elle varie dans différentes conditions, surtout à l'état pathologique. Or, c'est justement cette valeur qu'il est utile de connaître, car c'est elle qui indique la qualité du globule et qui exprime le mieux le pouvoir respiratoire du sang. Celui-ci ne dépend pas seulement, en effet, de la quantité d'hémoglobine contenue dans l'unité de volume du sang, ni du nombre des globules considéré isolément. Il dépend de ces deux facteurs, c'est-à-dire de la manière dont l'hémoglobine se trouve répartie et utilisée. La même quantité d'hémoglobine, distribuée sur un plus grand nombre d'hématies, en multipliant les surfaces d'échanges, augmente aussi le pouvoir respiratoire du sang. La valeur globulaire représente donc la manière plus ou moins favorable dont l'hémoglobine est utilisée. Elle est exprimée par le rapport $Vg = \frac{H}{n}$, dans lequel H est la quantité d'hémoglobine et n le nombre d'hématies contenues dans 1 millimètre cube de sang. Elle est, chez l'homme normal, d'environ 30 (exprimée en $\mu\mu$ gr.).

De même qu'il n'existe pas un nombre normal de globules rouges, ni une quantité d'hémoglobine normale et fixe par millimètre cube, de même il n'y a pas de chiffre normal exprimant, chez l'homme, la valeur globulaire ; mais pourtant, les variations de ce chiffre oscillent dans des limites plus étroites que le nombre des globules et que la quantité d'hémoglobine. Les différents états physiologiques n'ont en général sur elle qu'une minime influence. Les modifications de la valeur globulaire indiquent presque toujours un trouble de la nutrition, une insuffisance de l'hématopoïèse, et il faut des causes profondes (hémorragies, troubles de la nutrition, anémies, etc.) pour les provoquer. Il n'en est plus de même si l'on s'adresse à des organismes en voie de développement et chez certaines espèces de mammifères dont le développement intra-utérin est très court, on peut voir la valeur globulaire descendre pendant les premiers temps de la vie extra-utérine et la courbe de l'hémoglobine retarder sur celle des hématies. C'est là du reste un fait d'ordre général que l'on constate aussi pendant les périodes de réparation du sang, à la suite des hémorragies, par exemple. L'élaboration de l'hémoglobine est lente, l'organisme la distribue le plus tôt possible sur un grand nombre d'hématies et c'est la multiplication cellulaire qui est le premier acte de la régé-

nération. Elle marche plus vite que l'élaboration de la substance active, d'où l'abaissement du poids d'hémoglobine contenu dans chaque globule. Chez les mammifères qui, comme l'homme, possèdent, à la naissance, leur chiffre de globules définitif, ces faits sont moins apparents, mais on peut encore les observer au cours du développement embryonnaire.

Chez le cobaye et le lapin, dont le nombre des globules rouges est assez voisin de celui de l'homme, un peu plus faible seulement, le chiffre de l'hémoglobine est plus bas (9 à 10 grammes dans 100 centimètres cubes de sang) et la valeur globulaire sensiblement plus faible (20 à 21). Ces animaux peuvent être considérés comme moins bien avantagés que l'homme. Chez le rat au contraire, si la valeur globulaire est très basse (18), le taux de l'hémoglobine (15 à 16) est plus fort que chez l'homme et le nombre des globules rouges énorme (8 millions). Une quantité d'hémoglobine plus grande distribuée sur un nombre de globules presque double, donne à cet animal un avantage au point de vue de la valeur respiratoire du sang. La valeur respiratoire, exprimant l'intensité des échanges possibles est fonction, et de la quantité d'hémoglobine totale et de la surface globulaire totale. Le lama, qui a des globules extrêmement nombreux, d'une minceur beaucoup plus grande que celle des autres mammifères a, dans le sang, son hémoglobine répartie sur une surface immense et se trouve donc, à ce point de vue particulièrement favorisé.

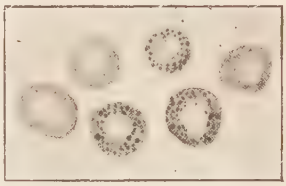

Fig. 15 — Sang de cobaye intoxiqué par la céruse. Hématies à granulations basophiles. 1.000 diam.

Lorsqu'on parle de la valeur respiratoire du sang, il est bon de remarquer cependant que les échanges gazeux ne sont pas en général modifiés par la diminution du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine. Ainsi, dans les anémies, les échanges gazeux (oxygène absorbé, acide carbonique exhalé par kilogramme et par minute) sont à peu de chose près normaux, comme ils le sont du reste chez les animaux placés dans l'air raréfié. Dans ces cas, les hématies empruntent donc à l'air extérieur des quantités d'oxygène suffisantes pour les besoins des tissus. Mais le travail des cellules sanguines est naturellement beaucoup plus intense et leur usure est probablement plus rapide. C'est surtout dans l'étude des états pathologiques que la notion de la valeur globulaire est importante à considérer. Elle est indispensable pour apprécier le degré de l'anémie. Lorsque celle-ci est légère, la diminution de l'hémoglobine est en général parallèle à celle des globules et la valeur globulaire n'est pas modifiée. Mais si l'anémie est plus forte ou si la cause qui l'a produite persiste, la valeur globulaire baisse et cet abaissement donne les indications les plus utiles. Dans les anémies dues à des troubles profonds de la nutrition et de l'hémopoïèse, dans la chlorose par exemple, l'abaissement de la valeur

globulaire est constant et net, bien que le nombre des hématies puisse rester normal. Dans les anémies graves où le nombre des globules descend très bas, on voit le contraire : la chute de l'hémoglobine est plus forte que celle des globules, de sorte que la valeur globulaire est légèrement augmentée.

Hémolyse. — L'action de l'eau distillée sur les hématies produit presque instantanément l'hémolyse, c'est-à-dire la diffusion de l'hémoglobine. L'addition, en proportions déterminées, de sels comme le chlorure de sodium empêche le phénomène de se produire. Les hématies de l'homme et des mammifères commencent à perdre leur hémoglobine dans les solutions de chlorure de sodium voisines de 0,50 o/o et tous les globules se décolorent dans les solutions à 0,30-0,40 o/o. La solution limite est chez l'homme normal d'environ, 0,48 ; elle peut être élevée ou abaissée suivant les conditions physiologiques et pathologiques. Les solutions dont la concentration moléculaire est voisine de celle du sérum sanguin, pour une espèce considérée, sont dites isotoniques avec le sérum sanguin ou plus simplement *isotoniques* (1). Chez l'homme normal, le point de congélation du sérum est voisin de 0,56, ce qui, pour le chlorure de sodium, correspond à une solution de 0,93 o/o. Les solutions dont la concentration est inférieure à celle de la solution-limite sont dites hypotoniques. Les solutions de concentrations supérieures aux concentrations normales sont dites hypertoniques.

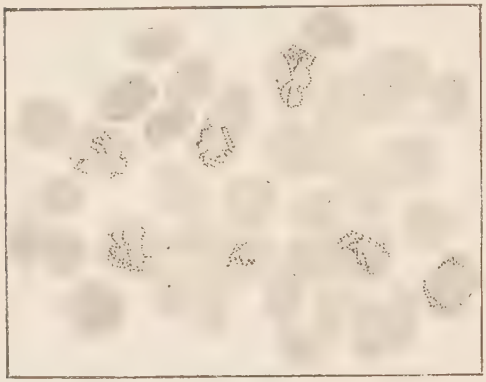

Fig. 16. — Hématies granulo-filamenteuses dans un cas d'ictère hémolytique Sang mélangé à une solution de bleu polychrome dans l'eau salée. 1.200 diam.

L'explication de l'hémolyse dans l'eau distillée et dans les solutions hypotoniques a d'abord été cherchée uniquement dans les phénomènes d'osmose et dans la pression osmotique. Cette explication a été fructueuse, parce qu'elle a permis de montrer les analogies frappantes qui existent entre l'hémolyse et la plasmolyse et les relations intimes de ce phénomène avec tous ceux qui dépendent de la concentration moléculaire du milieu. Suivant l'hypothèse la plus simple, le globule rouge est considéré comme une vésicule limitée par une membrane histologique

(1) Le terme d'isotonique a été un peu étendu par l'usage. On l'applique souvent aux solutions conservatrices dont la concentration moléculaire est voisine de celle du sérum sanguin (7,5 à 9 o/oo NaCl).

semi-perméable, membrane représentant le stroma et provenant du cytoplasme de la cellule originelle. L'hémoglobine, comme les sels, est supposée à l'état de solution dans cette vésicule. L'eau pénètre en vertu de la différence de pression osmotique qui existe entre le milieu extérieur (eau distillée ou solution hypotonique) et le milieu endoglobulaire. L'hématie se gonfle et devient sphérique, il arrive un moment où la paroi se déchire ou bien ses pores s'élargissent par distension, et l'hémoglobine passe (1).

Cette explication mécanique trop simpliste rend compte de certains faits, mais elle est en contradiction avec d'autres. Quand on observe au microscope l'action de l'eau distillée sur les globules, l'hémolyse succède immédiatement à la transformation sphérique sans qu'on assiste jamais à un éclatement où à une déchirure. L'étude morphologique des stromas est aussi contraire à l'idée d'un éclatement. L'hémolyse peut se produire aussi, au moins d'une manière incomplète, quand on fait agir l'eau distillée sur des globules fixés superficiellement par des solutions fixatrices faibles non coagulantes (acide osmique, formol). Les globules partiellement hémolysés ont gardé la forme discoïde ; ils sont seulement un peu épaissis et ont perdu l'aspect biconcave. Les expériences dans lesquelles on a montré la sortie indépendante des sels et de l'hémoglobine, l'hémolyse obtenue par le broiement du sang avec des poudres inertes, par la pression, la décongélation, la conservation de l'hémoglobine sur des fragments globulaires sphériques obtenus par l'action de la chaleur, sont des faits qui parlent contre l'hypothèse mécanique de la sortie de l'hémoglobine à travers les mailles distendues de la vésicule globulaire gonflée. En réalité, l'hémoglobine diffuse comme une substance qui imbiberait tout le stroma.

L'existence d'une membrane histologique, visible par certaines réactions, paraît indispensable pour expliquer les changements de forme de l'hématie ; mais elle n'est pas nécessaire pour expliquer les phénomènes d'osmose ; car la moindre différenciation physique les permet et les membranes plasmatiques de Pfeffer et de de Vries ne seraient formées que de complexes colloïdaux. Enfin la faible solubilité de l'hémoglobine ne permet guère d'admettre qu'elle est à l'état de solution dans l'intérieur du globule.

On a donc aujourd'hui une certaine tendance à penser que l'hémoglobine est liée au stroma en combinaison physico-chimique, un peu comme une teinture. Le stroma, constitué essentiellement par des substances protéiques et des lipoïdes, est plus dense à la périphérie où il forme la membrane. L'hémoglobine est adsorbée au stroma. Des causes multiples

(1) Malassez. *C. R. de la Société de Biologie*, 5 janvier 1889, 16 et 23 mai 1896. Hamburger. Osmotischer Druck und Ionenlehre, Wiesbaden, 1902. Rapport au XIIIe Congrès int. méd. Paris, 1900, *C. R. Section d'An. path.*, p. 324, *J. de Physiologie et de Pathologie générale*, 1900.

peuvent détruire le complexe et l'hémolyse est sous la dépendance de facteurs divers : pénétration de l'eau, sous la dépendance immédiate de la concentration moléculaire du milieu et des phénomènes d'osmose ; faculté d'imbibition plus ou moins grande des colloïdes qui entrent dans la composition de l'hématie ; action qualitative des ions libres de la solution sur la liaison du complexe avec l'eau ; teneur des hématies en lipoïdes, coefficient lipocytique $\left(\frac{\text{cholestérine}}{\text{acide gras}}\right)$ qui, comme l'ont montré Mayer et Schæffer est un facteur d'imbibition (1). Mais en dehors des actions osmotiques et des phénomènes d'hydratation de colloïdes, on peut encore supposer des actions nombreuses et diverses capables de détruire le complexe et permettant à l'hémoglobine de diffuser : dissolution des lipoïdes (éther, alcalis, sels biliaires), précipitation des protéiques, fusion des lipoïdes par la chaleur, adsorption des lipoïdes comme dans l'hémolyse obtenue par l'agitation des hématies avec des poudres inertes. Il est bien probable que beaucoup d'agents hémolytiques, ceux-là même dont l'action nous paraît la plus mystérieuse, sont capables de provoquer la diffusion de l'hémoglobine en associant plusieurs phénomènes de ce genre. Ainsi se comprend la diversité des causes capables de réaliser l'hémolyse et leur apparence parfois si compliquée (2).

L'eau distillée et les solutions hypotoniques ne sont pas en effet les seuls agents capables de produire l'hémolyse. Certaines substances comme l'urée provoquent l'hémolyse à toute concentration, mais ne font pas diffuser l'hémoglobine lorsqu'elles agissent en solution salée isotonique. D'autres substances provoquent au contraire l'hémolyse, même à doses faibles, en milieu salin isotonique : tels sont par exemple les sels biliaires. Les acides, les bases diluées, les alcools, éthers, aldéhydes, acétones, les savons, les acides gras, les glycosides. Enfin, il est toute une catégorie de substances qui provoquent la diffusion de l'hémoglobine en milieu isotonique : ce sont les venins, les toxines et les sérums. L'organisme peut être vacciné contre leur action et on peut aussi provoquer *in vivo* la formation de ces hémolysines. Certains sérums ont des propriétés hémolytiques naturelles, spontanées ; d'autres, inoffensifs, peuvent être rendus nocifs vis-à-vis de certains globules rouges par injection de ces globules. On observe des réactions analogues dans l'immunisation de l'organisme vis-à-vis des microbes et des toxines. Les travaux de Bordet ont montré en effet la possibilité de faire apparaître chez les animaux des propriétés hémolytiques nouvelles dans le sérum. Ces hémolysines nouvelles ont été appelées hémolysines acquises par opposition aux hémolysines naturelles ou hémolysines de sérums normaux. L'hémolyse par les sérums se rattache donc étroitement à l'étude de l'immunité.

(1) A. Mayer et G. Schaeffer. Recherches sur les constantes cellulaires Teneur des cellules en eau. *J. de Physiologie et de pathologie générale*, XVI, n° 1, janvier 1914, p. 1 et p. 23.

(2) J. Jolly. *Traité technique d'hématologie* p. 446.

Agglutination des hématies. — Lorsqu'on étudie l'action des sérums hémolytiques, on constate souvent que la phase de dissolution est précédée d'une phase d'agglutination des hématies. L'étude des divers sérums hétérogènes tend à nous montrer dans l'agglutination un phénomène très voisin de l'hémolyse. Hémolyse et agglutination sont probablement sous la dépendance de réactions analogues.

Résistance des hématies. — La diffusion de l'hémoglobine se produit chez l'homme dans les solutions de chlorure de sodium de 0,45 à 0,48 o/o. Mais si on fait l'expérience chez de nombreux individus, à l'état de santé et de maladie, ou si on s'adresse à des espèces animales variées, on s'aperçoit que la solution-limite est très différente suivant les cas : elle varie suivant les espèces, elle est assez fixe pour une même espèce ; elle se modifie sensiblement à l'état pathologique.

Hamburger a tiré de ces constatations une méthode d'évaluation de la résistance globulaire. La méthode consiste essentiellement à préparer dans des tubes à essai une série de solutions de chlorure de sodium de titre croissant (0,3 à 0,8 o/o). On ajoute à chacun de ces tubes un même nombre de gouttes d'une émulsion de globules dans l'eau salée à 8 o/oo (hématies déplasmatisées ou lavées). On laisse les globules sédimenter et on centrifuge. On observe le début de l'hémolyse ; on note la concentration de la solution dans laquelle l'hémoglobine a commencé à diffuser ; elle correspond chez l'homme normal à 0,45 environ. Plus cette limite s'abaisse, plus les globules sont dits résistants. On s'accorde généralement à considérer que la résistance est augmentée au-dessous de 0,40 et qu'elle est diminuée au-dessus de 0,50. Tous les globules du même sang n'ayant pas une résistance identique, l'hémolyse est progressive, le liquide de plus en plus coloré et le dépôt globulaire de plus en plus petit. L'hémolyse initiale est marquée par l'apparition d'une teinte jaune dans le liquide surmontant le sédiment ; l'hémolyse franche est caractérisée par une teinte rose ; enfin l'hémolyse totale est celle où le culot globulaire, minime, est surmonté d'un liquide rouge cerise ne montrant plus d'ondes soyeuses par agitation (1).

Il est quelquefois utile, dans certaines recherches, d'évaluer la grandeur de la diffusion d'une manière plus précise. L'hémoglobine diffusée est alors dosée à l'aide du colorimètre. En étudiant la grandeur de l'hé-

(1) Hamburger. Sur une propriété nouvelle des hématies, isotonie, perméabilité et nutrition. *Revue générale des sciences*, 30 janvier 1893, p. 33. — Id. Sur la résistance des globules rouges à l'état physiologique et pathologique. *Rapport au XIIIe Congrès int. de médecine*, Paris 1900 et *J. de Physiologie et de Path. gén.*, 1900. — H. Vaquez. Des méthodes propres à évaluer la résistance des globules du sang. *Société de Biologie*, 5 février 1898, t. L, p. 159. — Id. De la résistance des globules rouges à l'état normal et à l'état pathologique. *Rapport au XIIIe Congrès int. de médecine*, Paris, 1900, *C. R. Section d'An. path.*, p. 334. — Widal, Abrami et Brulé. Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique. *Société de Biologie*, 19 octobre 1907, t. LXIII, p. 346 et *Presse médicale*, octobre 1907. Brulé, *Thèse*, Paris, 1909.

molyse pour chaque tube, on peut obtenir des courbes représentant la marche de l'hémolyse.

La résistance des hématies de l'homme a été trouvée en général diminuée dans les anémies graves. La diminution de résistance est constante dans toute une catégorie d'ictères congénitaux familiaux dans lesquels la coloration de la peau est due à une destruction exagérée d'hématies. Ce sont les ictères hémolytiques. Il existe aussi des ictères hémolytiques acquis, non congénitaux, dans lesquels la diminution de résistance existe encore, bien qu'à un moindre degré. Dans les ictères par rétention, la résistance a été trouvée en général augmentée. Mais cette augmentation de résistance est moins constante qu'on ne l'avait cru d'abord.

On a aussi utilisé, pour évaluer la résistance des globules rouges, d'autres substances hémolytiques (saponine, venins, sérums hémolytiques etc.).

Dans ces différents cas, les tubes à essai sont remplis d'une solution de chlorure de sodium à 7 o/oo et l'on ajoute des quantités croissantes de la substance hémolytique.

Structure des hématies. — Les analyses chimiques nous montrent l'hématie formée en grande partie d'hémoglobine et reposant sur un support ou stroma constitué essentiellement par des matières protéiques et des lipoïdes (cholestérine, lécithine, etc.). Tous les faits connus tendent à nous faire admettre que l'hémoglobine est unie à ces deux ordres de substances en combinaison physico-chimique. Les substances protéiques forment une charpente réticulée ou alvéolaire, plus serrée à la périphérie et qui constitue la membrane que l'on aperçoit parfois sur les globules hémolysés ou à l'aide de certains réactifs. Dans les mailles de ce stroma se trouvent les lipoïdes. L'hémoglobine est adsorbée au stroma comme une teinture. On ne s'entend pas encore aujourd'hui sur la nature de la membrane des hématies ; on ne sait pas s'il s'agit d'une membrane histologique ou d'une membrane plasmatique analogue à celles décrites par Pfeffer et de Vries à la limite des protoplasmas nus. La forme discoïde biconcave des hématies, les déformations brusques qu'elles subissent dans les solutions conservatrices ou même dans leur propre plasma (globules en calotte, globules sphéro-épineux etc.) tendent à nous faire admettre qu'elle existe bien réellement et qu'elle est douée d'élasticité.

La forme discoïde des hématies des Batraciens et des autres vertébrés à sang froid est maintenue par un appareil élastique spécial, sorte d'anneau sur lequel le globule elliptique se trouve comme tendu. Un appareil du même genre a été vu à la limite de l'hématie elliptique des Camélidés et il est possible qu'il existe aussi chez les autres mammifères.

LES LEUCOCYTES

Les globules blancs ou leucocytes apparaissent, dans une préparation de sang frais, comme des corps irrégulièrement arrondis, incolores et brillants, situés dans les espaces de plasma entre les piles de globules rouges. Ils s'y trouvent en petit nombre et généralement isolés. Le noyau est difficilement visible dans ces conditions. Dans les cellules qui portent des granulations, on le reconnaît souvent sous forme d'un champ clair et homogène. Cet aspect est particulièrement net par l'éclairage intense sur fond noir : le champ nucléaire est noir, éteint, tandis que le protoplasma est lumineux.

Les leucocytes sont donc de véritables cellules possédant un corps protoplasmique et un noyau. Le noyau, examiné sur des préparations fixées et colorées, apparaît avec une forme variable : dans les plus petits leucocytes, il est arrondi ; dans d'autres, il est ovalaire ou réniforme ; dans les leucocytes finement granuleux, il apparaît sous forme d'un boyau contourné et segmenté. Enfin, dans les leucocytes à grosses granulations réfringentes, il apparaît formé de deux masses arrondies.

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES DES LEUCOCYTES

Variétés de leucocytes. — Les globules blancs du sang ne sont donc pas tous semblables et l'analyse morphologique permet de distinguer entre eux des variétés cellulaires bien définies. Dans une préparation de sang d'homme fixée et colorée, on peut distinguer les variétés suivantes :

Lymphocytes. — Cellules de petite taille, à noyau régulièrement arrondi ou parfois incisé profondément. Le réseau nucléaire est riche en chromatine. Par certaines méthodes de coloration dans lesquelles intervient l'éosinate d'azur de méthylène, on peut colorer dans leur cytoplasme des grains peu nombreux qui apparaissent rouges : ce sont les grains azurophiles. Ces granulations se rapprochent des grains de sécrétion qu'on trouve dans beaucoup de cellules d'origine mésenchymateuse et ne paraissent avoir aucun rapport avec les granulations protoplasmiques particulières à certaines variétés de leucocytes.

Fig. 17. — Sang d'homme. Lymphocyte. 1.500 diam.

Monocytes. — Les mononucléaires ou monocytes sont des cellules plus grandes, dont le noyau, volumineux, ovalaire ou réniforme est pauvre en chromatine. Le cytoplasme qui à l'état frais paraît homogène ou sans granulations spéciales, montre, avec les méthodes appropriées, des granulations azurophiles.

Leucocytes a noyau polymorphe ou polynucléaires. — Ces leucocytes, qui sont les plus nombreux dans le sang de l'homme, ont un noyau unique mais découpé ou contourné sur lui-même et formé de plusieurs lobes réunis par des filaments chromatiques. Le cytoplasme porte de fines granulations, déjà visibles à l'état frais, et qui se colorent par les couleurs neutres d'Ehrlich, d'où le nom de neutrophiles donné quelquefois à ces granulations et à ces cellules.

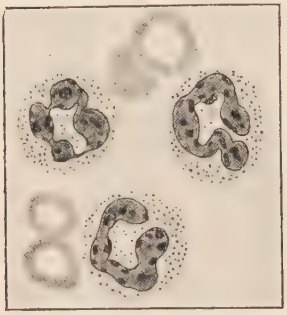

Fig. 18. — Sang d'homme. Leucocytes à noyau polymorphe. 1,500 diam.

Leucocytes a granulations éosinophiles. — Ces leucocytes sont faciles à reconnaître dans le sang frais à cause des granulations brillantes que porte leur cytoplasme. Le noyau est lobulé et presque toujours constitué par deux masses égales, rondes ou ovalaires. Les granulations protoplasmiques ont une grande affinité pour les couleurs d'aniline acides (sels d'acides colorés) et en particulier pour l'éosine.

Leucocytes a granulations basophiles. — A côté des quatre types de cellules que nous venons de décrire, on peut trouver encore, mais en nombre extrêmement faible, dans le sang de l'homme, d'autres leucocytes caractérisés par la présence, dans le cytoplasme, de granulations qui se colorent électivement par les couleurs d'aniline basiques (sels de bases colorées) et prennent, avec les bleus de méthylène et le violet de méthyle une teinte rougeâtre métachromatique. Leurs réactions sont les mêmes que celles des cellules granuleuses décrites par Ehrlich, dans le tissu conjonctif, sous le nom de mastzelles ; mais leur identité avec ces éléments est peu probable.

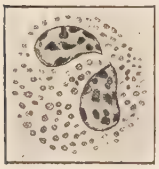

Fig. 19. — Sang d'homme. Leucocyte à granulations éosinophiles 1,500 diam.

Myélocytes et myéloblastes. — Au cours de certains états pathologiques, on voit apparaître dans le sang, des formes inusitées, myélocytes et myéloblastes, qui sont des leucocytes immatures. Les myélocytes sont des leucocytes de taille assez grande, à noyau ovalaire assez pauvre en chromatine et portant parfois plusieurs nucléoles. Le cytoplasme contient des granulations : les unes sont fines et possèdent les réactions des granulations neutrophiles des polynucléaires, les autres ont celles des granulations éosinophiles ou des granulations basophiles. Aussi a-t-on distingué des myélocytes neutrophiles, éosinophiles et basophiles. Les myéloblastes sont des cellules de grande taille, à gros noyau nucléolé, à cytoplasme homogène, colorable par les couleurs basiques. Ces myélo-

blastes sont les cellules originelles des leucocytes. Les myélocytes représentent un stade d'évolution un peu plus avancé. Dans la moelle osseuse, les myéloblastes se transforment en myélocytes et ceux-ci en leucocytes.

Dans le sang de l'homme et de la plupart des mammifères, les polynucléaires, les éosinophiles et même les monocytes peuvent être considérés comme des stades ultimes de différenciation, les lymphocytes étant seuls capables d'une certaine évolution, mais en dehors du sang. Chez l'homme et les vertébrés supérieurs, les lymphocytes proviennent surtout des ganglions lymphatiques, du tissu lymphoïde du tube digestif et de la rate. Les polynucléaires et les éosinophiles se forment dans la moelle osseuse où ils proviennent de la différenciation et de l'évolution des myéloblastes et des myélocytes. Les monocytes ont une origine plus discutée. Beaucoup d'entre eux semblent provenir de l'endothélium des sinus lymphatiques des ganglions ; ils arrivent au sang par l'intermédiaire du canal thoracique.

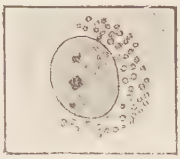

Fig. 20. — Sang d'homme (leucémie myéloïde). Myéloblaste en train de se transformer en myélocyte à granulations éosinophiles. 1.200 diam.

On peut trouver dans le sang, dans le pus et les sérosités, des leucocytes chargés de granulations graisseuses, de gouttelettes de glycogène, de granulations de substances lipoïdes. On peut y voir aussi des corps phagocytés, comme des globules rouges. Mais ces inclusions sont tout à fait distinctes des granulations protoplasmiques qui font partie de la constitution même de la cellule. La nature de ces granulations n'est pas encore exactement connue. Elles ne sont pas toutes

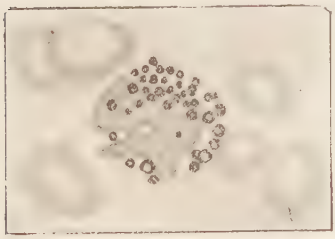

Fig. 21. — Sang d'homme. Mastzelle. 1.300 diam.

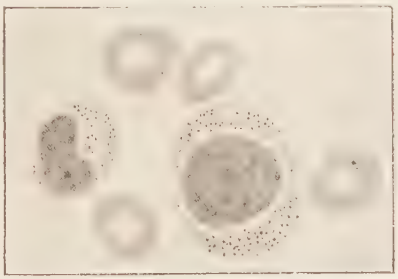

Fig. 22. — Sang d'homme (myélocytémie). Myélocyte à granulations neutrophiles et petit myélocyte (à gauche). 1.300 diam.

susceptibles de la même interprétation. Les unes, comme les granulations azurophiles semblent se rapprocher des grains de sécrétion ; d'autres paraissent voisines des granulations vitellines et des albuminoïdes de réserve ; d'autres enfin, comme celles des polynucléaires, paraissent répondre surtout à un aspect physique du protoplasma dont elles représentent

la phase granuleuse ; elles sont partie constituante du cytoplasme et ne peuvent guère en disparaître que par dégénérescence et destruction. On a vu en elles le support de certains ferments.

En dehors de ces granulations, on peut mettre aussi en évidence, dans les leucocytes, par des méthodes histologiques appropriées, des mitochondries. Elles se présentent, soit sous forme de grains extrêmement fins comme dans les lymphocytes, soit sous forme de bâtonnets ou de filaments sinueux (chondriocontes) ou de chaînes de grains (chondriomites).

Les mitochondries, formées de complexes lipoprotéiques, sont regardées aujourd'hui comme des états intermédiaires entre le protoplasma non différencié et les produits différenciés de la cellule dont elles constitueraient les ébauches ou les appareils d'élaboration (Regaud, Fauré-Frémiet, Mayer et Schaeffer). La transformation directe des mitochondries en grains de sécrétion a été montrée dans un grand nombre d'objets. Chez les Vertébrés, on n'a pas encore démontré leur transformation en granulations leucocytaires, ce qui est cependant une hypothèse assez plausible, étant donné surtout leur rareté dans les leucocytes à granulations éosinophiles.

Fig. 23. — Sang d'homme. Myélocyte neutrophile à noyau incurvé (métamyélocyte). 1.300 diam.

Les leucocytes possèdent aussi, en un point de leur cytoplasme, un corpuscule central ou centrosome, souvent formé de deux grains très fins ou centrioles situés au centre d'un champ coloré spécialement et correspondant à la sphère attractive. Le centrosome peut être mis en évidence dans de nombreux objets et même dans les leucocytes de l'homme. Mais, malgré l'emploi des méthodes histologiques appropriées, il n'est pas visible dans tous les leucocytes et pour le bien voir, il faut s'adresser à des objets d'études particuliers, et par exemple, aux leucocytes des batraciens urodèles. Dans les leucocytes à noyau incurvé, il est, comme la sphère attractive, assez régulièrement situé dans la partie du cytoplasme qui est embrassée par la concavité du noyau.

Morphologie comparée. — Chez les Mammifères, on retrouve dans le sang les mêmes types de leucocytes que chez l'homme, avec quelques différences qu'il importe de connaître lorsqu'on fait des expériences. Chez le lapin ou le cobaye, les leucocytes à noyau polymorphe contiennent de fines granulations qui par leur grosseur et par leurs réactions sont intermédiaires à celles des polynucléaires et des éosinophiles de l'homme. Ce sont les granulations β ou pseudo-éosinophiles. Dans certaines conditions de fixation, elles peuvent prendre les couleurs basiques ; aussi les a-t-on parfois nommées amphophiles. Dans certains lymphocytes du sang du cobaye, on trouve, à côté du noyau, une grosse gouttelette colorable par les colorants acides et qui paraît répondre à un produit de sécrétion :

ce sont les corps de Kurloff. Dans le sang du rat et de la souris, le noyau a souvent une forme annulaire. Chez le cheval, les granulations éosinophiles sont énormes et atteignent 3 μ de diamètre. Chez quelques mammifères, les granulations éosinophiles peuvent prendre la forme de courts bâtonnets. Cette forme cristalloïde est beaucoup plus fréquente chez les Oiseaux et les Reptiles.

Quand on étudie le sang des autres vertébrés, on constate que les leucocytes répondent à des types assez variés. On ne peut donc toujours les homologuer à ceux des mammifères. D'une manière générale, on trouve dans le sang des Oiseaux, des Reptiles, des Batraciens et des Poissons, des lymphocytes et des leucocytes à noyau polymorphe contenant souvent des granulations acidophiles. Chez les Oiseaux, à côté de petits lymphocytes et de monocytes, on observe des leucocytes à granulations acidophiles, à noyau le plus souvent bilobé, qui paraissent représenter l'ensemble des polynucléaires et des éosinophiles de l'homme. Chez les Reptiles, les types cellulaires ressemblent beaucoup à ceux qu'on voit chez les Oiseaux. Dans le sang des Batraciens, on rencontre des lymphocytes, des leucocytes à noyau polymorphe, des éosinophiles et des mastzelles. Chez les Poissons, la composition du sang est très variable suivant les espèces ; on rencontre dans le sang des Sélaciens des lymphocytes et des cellules à volumineuses granulations éosinophiles. Comme chez les Batraciens anoures, ce qui domine, en général, chez les Poissons osseux, ce sont les lymphocytes.

Fig. 24. — Sang d'homme. Leucocyte montrant un centrosome formé de deux centrioles.

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DES LEUCOCYTES

Mouvements amiboïdes. — Examinés dans le sang frais, les leucocytes présentent un phénomène remarquable, ce sont des changements de forme spontanés qui ressemblent à ceux des amibes et qu'on a nommés pour cette raison : mouvements amiboïdes. Ils sont très lents et consistent dans l'allongement et le retrait de pseudopodes et aussi dans un lent changement de forme de toute la masse qui est capable de ramper et de se déplacer. Les leucocytes sont capables aussi de s'étaler sur les surfaces auxquelles ils adhèrent, à la manière d'une goutte d'huile : ils arrivent ainsi à recouvrir une surface très grande. La lame de protoplasma ainsi formée est si mince qu'elle arrive à échapper à l'observation et que pour la voir, il faut faire intervenir les fixateurs histologiques et les colorants. Ce phénomène ne paraît pas dû simplement à des forces physiques, mais il dépend aussi en partie d'un mouvement protoplasmique actif. De la même façon, les leucocytes s'étalent à la surface interne des vais-

seaux, à la surface des corps étrangers volumineux qu'ils peuvent arriver à envelopper complètement.

Les leucocytes de la lymphe et du sang des Batraciens et des autres animaux poïkilothermes présentent déjà des mouvements, à la température du laboratoire. Ils sont influencés d'une manière remarquable par la température. Modérés à 15°, ils deviennent très actifs à 25°. On peut les observer entre 0° et 37°; l'optimum paraît être de 25° à 30°. Les leucocytes des batraciens ne résistent pas à une température prolongée de 38°; par contre, ils semblent quelquefois pouvoir supporter des températures inférieures à 0°.

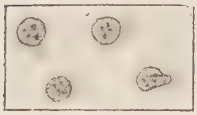

Fig. 25. — Lymphe péritonéale de la grenouille Lymphocytes fixés pendant leur activité. Emission de pseudopodes. 400 diam.

Chez l'homme et chez les homéothermes, les leucocytes exigent naturellement, pour manifester leur activité, une température voisine de celle du corps. On peut déjà voir les mouvements des leucocytes polynucléaires de l'homme à la température du laboratoire; mais il vaut mieux les observer à une température de 37 à 39° à l'aide d'une platine chauffante. La température maxima qu'ils peuvent supporter est d'environ 45°. On peut les refroidir à 0° et les reporter ensuite à 15° sans les tuer.

On peut distinguer, dans les mouvements protoplasmiques des leucocytes, un mouvement protoplasmique interne appréciable par la vitesse de déplacement des granules, un mouvement pseudopodique, très variable d'aspect et qui, souvent, se confond complètement avec le mouvement protoplasmique interne, puisque les leucocytes n'ont pas de membrane, enfin, un mouvement de progression, de reptation, dû à des extensions pseudopodiques se faisant dans le même sens et coïncidant avec des contractions du pôle opposé. A l'aide de dessins successifs, exécutés à la chambre claire à des intervalles de temps déterminés et à un grossissement connu, ou plus exactement encore, par la cinéphotographie, on peut évaluer la vitesse de ces mouvements. Cette vitesse croît avec la température. Pour les leucocytes du sang de l'homme à 37°, la vitesse de progression est d'environ 15 à 25 μ à la minute, soit un millimètre à l'heure en ligne sinueuse (1). On comprend par là les conséquences de la diapédèse. Un leucocyte qui, dans nos tis-

Fig. 26. — Sang de triton. Deux lymphocytes fixés pendant leurs mouvements. Pseudopodes en nappe et pseudopodes en aiguille. 1.200 diam.

(1) J. Jolly. Sur la vitesse du mouvement de reptation des leucocytes. *C. R. de la Société de Biologie*, 8 mars 1913, t. LXXIV, p. 504 et *Traité technique d'hématologie*, p. 244. — J. Comandon. Action de la température sur la vitesse de reptation des leucocytes. Enregistrement cinématographique. *Société de Biologie*, 13 décem-

sus, ne pourra, tout au plus, parcourir que 1 à 2 centimètres en 24 heures, en admettant une marche constante en ligne droite et sans arrêt, pourra, grâce à la circulation sanguine et à la diapédèse, être transporté en quelques minutes d'un point du corps à un point opposé.

L'air atmosphérique, par l'oxygène qu'il contient, est, comme la chaleur, un excitant du mouvement des leucocytes. Si on ne renouvelle pas la réserve d'air dans la préparation, les leucocytes meurent ; de plus, ils sont attirés vers la réserve d'air située à la limite de la préparation ; enfin, si la réserve d'air s'épuise, les mouvements s'arrêtent et reprennent ensuite si on fait pénétrer l'oxygène dans la préparation.

La température et l'oxygène ne sont probablement pas les seules causes capables d'influencer les mouvements des leucocytes, mais ce sont les seules que nous connaissions bien. La lumière repousserait les leucocytes d'après les observations de Policard et Leriche. Les rayons X et les rayons γ du radium qui détruisent avec une grande énergie les éléments du tissu lymphoïde, ne paraissent pas avoir beaucoup d'action sur les leucocytes du sang conservés *in vitro* (1). Les anesthésiques, la quinine, ne paraissent pas suspendre, paralyser l'action des leucocytes, mais les tuent simplement, *in vitro*, lorsque la dose est suffisante. L'addition d'eau à une préparation de lymphe ou de sang, produit des altérations définitives. Ces altérations sont beaucoup plus lentes à apparaître lorsqu'au lieu d'eau distillée, on ajoute au sang une solution salée isotonique. Les mouvements amiboïdes des leucocytes se conservent pendant un certain temps dans le sang dilué avec ces solutions salées, à condition que la dilution soit faible (1/10 à 1/100) (2). Mais les solutions salées ne sont pas des milieux favorables à la vitalité des leucocytes et au bout de douze à vingt-quatre heures, la préparation montre toujours des leucocytes altérés. Lorsqu'on veut diluer le sang, tout en conservant intégralement la vitalité des leucocytes, il faut se servir du sérum du même animal obtenu par une prise

Fig. 27. — Lapin. Suc exprimé de la section d'un ganglion lymphatique. Mouvements d'un lymphocyte observés à la température de 39°. 1.000 diam.

bre 1919. t. LXXXII, p. 1305. — Id. Mouvements des leucocytes et quelques tactismes étudiés à l'aide de l'enregistrement cinématographique. *Annales Pasteur*, XXXIV, janvier 1920, n° 1, p. 1.

(1) J. Jolly et Ant. Lacassagne. De la résistance des leucocytes du sang vis-à-vis des rayons X, *Société de Biologie*, 7 juillet 1923, t. LXXIX, p. 379.

(2) J. Jolly. Action des solutions salées sur les mouvements amiboïdes des globules blancs *in vitro*. *Société de Biologie*, 17 juillet 1897, p. 758.

de sang antérieure; les substances à expérimenter peuvent être diluées dans ce sérum.

Beaucoup de liquides de l'organisme altèrent les leucocytes. Sans parler des sécrétions du tube digestif qui les tuent rapidement par leurs acides et leurs ferments, l'urine et l'humeur aqueuse surtout ne sont pas en général des milieux favorables. L'urine, quand sa concentration est convenable et qu'elle est fraîche, n'empêche pas, le plus souvent, les mouvements actifs des leucocytes. Mais ils ne vivent pas longtemps dans ce milieu, et il faut, pour observer leurs mouvements, qu'il s'agisse de leucocytes diapédésés depuis peu. Les mouvements amiboïdes des leucocytes peuvent être observés très facilement dans le pus frais. Le pus de la blennorrhagie aiguë, légèrement dilué avec de l'eau salée à 9 o/oo est, chez l'homme, un excellent objet.

Fig. 28. — Leucocytes en mouvement observés dans le pus blennorrhagique.

L'activité amiboïde est une propriété générale des leucocytes, mais tous ne la possèdent pas au même degré. Dans le sang de l'homme, les petits lymphocytes ont de simples mouvements pseudopodiques peu étendus; les formes plus grosses ont des mouvements plus larges et peuvent même montrer des mouvements de reptation. Mais la mobilité des lymphocytes est en général peu accentuée et elle exige, pour être observée facilement, une température de 37° à 40°. Les leucocytes polynucléaires, reconnaissables dans le sang frais à leur protoplasma finement granuleux ont des mouvements amiboïdes étendus et rapides; ce sont les cellules les plus actives. Les leucocytes à granulations éosinophiles sont aussi très mobiles.

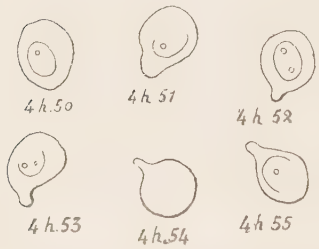

Fig. 29. — Sang d'homme (myélocytémie). Mouvements amiboïdes d'un myélocyte observés à la température de 38°.

Les mouvements des leucocytes peuvent être observés en dilacérant dans le sérum sanguin des tissus hématopoiétiques, la moelle osseuse en particulier. Mais ce sont là des objets peu favorables, parce que ces tissus contiennent de nombreuses cellules immatures et peu mobiles. Les mouvements de ces leucocytes immatures peuvent être observés aussi dans le sang des malades atteints de leucémie myéloïde. Ces mouvements, surtout ceux des myéloblastes sont souvent extrêmement lents et peu étendus. Les cellules qui résultent de la division d'un

myéloblaste et qui se transforment en leucocytes, acquièrent ainsi progressivement leur mobilité au cours de leur évolution (1).

Survie et culture des leucocytes. — Les mouvements amiboïdes, expression directe et signe certain de la vie de la cellule, permettent de déterminer exactement la durée de la survie des leucocytes en dehors de l'organisme. Dans le sang de l'homme et des mammifères conservé *in vitro*, à la température du laboratoire, et en donnant aux leucocytes, au moment de l'observation, l'oxygène et la température nécessaires, on peut suivre les mouvements amiboïdes pendant plusieurs jours consécutifs. Dans le sang des batraciens, conservé en tubes scellés à la glacière, ces mouvements peuvent être suivis pendant plus d'un an (2). Dans ces expériences, les leucocytes ne paraissent pas se multiplier.

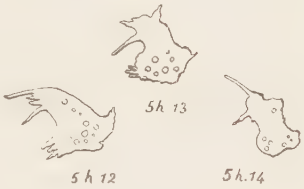

Fig. 30. — Sang de grenouille conservé *in vitro* depuis dix-huit mois. Mouvements amiboïdes d'un leucocyte observés à la température de 23°.

Dans le sang de l'homme et des mammifères, on ne trouve jamais de leucocytes en mitose sauf dans certaines formes de leucémie, particulièrement dans la leucémie myéloïde et dans la leucémie aiguë à myéloblastes. Des leucocytes en mitose se voient par contre, fréquemment, dans le liquide cavitaire de divers invertébrés. Dans le liquide péritonéal des batraciens, on trouve des cellules lymphoïdes libres, à noyau arrondi, qui ressemblent à des monocytes et qui, *in vitro*, poussent des prolongements très longs qui leur donnent l'aspect de fibroblastes (3). Dans la lymphe des sinus ganglionnaires, chez les oiseaux et chez les mammifères, on observe des cellules libres en mitose ; on les rencontre aussi dans la lymphe du canal thoracique (4). Dans le liquide péritonéal de divers mammifères, en particulier chez le rat, on trouve des cellules en mitose, d'aspect lymphoïde, provenant de l'endothélium péritonéal (5).

(1) J. Jolly. Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs du sang, *Société de Biologie*, 8 janvier 1898, 7 décembre 1901 et 7 juin 1902. *Archives de méd. exp.*, 1898, 1902 et 1903, *Archives d'An. microscopique*, 1900.

(2) J. Jolly. Sur la durée de la vie et de la multiplication des cellules animales en dehors de l'organisme. *Société de Biologie*, 7 novembre 1903 et *Archives d'anatomie microscopique*, VI, 1904. — Id. Sur la survie des leucocytes. *Société de Biologie*, 9 juillet et 22 octobre 1910, 22 juillet 1911 et 26 avril 1913.

(3) J. Jolly. Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différentes variétés de globules blancs. *Archives de médecine exp.*, 1898.

(4) J. Jolly. Recherches sur les ganglions lymphatiques des oiseaux. *Archives d'Anatomie microscopique*, mars 1910, XI, p. 179. — Fr. Weidenreich. *Die Leukocyten*, Wiesbaden, 1911.

(5) J. Jolly. Sur la karyokinèse des globules blancs dans la lymphe péritonéale du rat. *Société de Biologie*, 21 juillet 1900, p. 710.

Enfin, Carrel et Ebeling (1) ont pu, récemment, en partant du sang des oiseaux, obtenir des cultures pures de grands mononucléaires et leur transformation en cellules ressemblant à des fibroblastes. Ces différents faits permettent de penser qu'il y a une parenté étroite entre les grands mononucléaires du sang et les cellules conjonctives et que les monocytes du sang représentent une phase spéciale de la vie ou un stade fonctionnel des cellules endothéliales et conjonctives.

Altérations et mort des leucocytes. — Les préparations de lymphe et de sang frais présentent toujours, au bout d'un temps variable, des cellules lymphatiques qui sont mortes. Ces leucocytes morts se reconnaissent facilement à l'aspect de leur noyau qui est devenu très apparent, homogène et réfringent (pycnose) ; il peut se fragmenter en grains chromatiques. Le cytoplasme se modifie également ; des vacuoles y apparaissent, qui confluent. Dans le liquide de ces vésicules sont suspendus de fins granules animés de mouvements browniens. De pareilles altérations sont fréquentes dans le pus et les exsudats. Par contre, dans le sang normal de l'homme et des mammifères, elles sont absolument exceptionnelles. Cette constatation négative semble montrer que les leucocytes, chez les vertébrés supérieurs tout au moins, et à l'état physiologique, meurent ailleurs que dans le sang de la circulation générale.

Attraction des leucocytes. Chimiotaxie. — La reptation des leucocytes est causée par la répétition du mouvement pseudopodique dans le même sens. On peut supposer qu'une cause d'excitation connue du mouvement protoplasmique n'agisse que sur un côté de la cellule. A cette excitation unilatérale répondra la formation d'un pseudopode de ce côté. Si la source d'excitation persiste, le mouvement pseudopodique, se faisant toujours dans le même sens, forcera nécessairement les parties opposées du corps cellulaire à suivre le mouvement en se contractant. Ainsi le leucocyte s'avancera, dans une direction déterminée, et vers la source d'excitation. Les leucocytes sont attirés par l'oxygène et par un grand nombre de substances (toxines microbiennes, albuminoïdes, etc.). Les expériences de chimiotaxie ont été réalisées *in vivo* en introduisant sous la peau de l'animal de minces tubes de verre effilés, divisés en courts segments et remplis de la substance à expérimenter. On les retire à des intervalles déterminés. Suivant qu'ils contiennent peu ou beaucoup de globules, on conclura que la substance attire faiblement ou énergiquement les leucocytes. Dans certains cas, plus rares, le tube ne contient aucune cellule. On a pensé alors que la substance introduite, loin d'attirer les leucocytes, les repoussait et on a distingué une chimiotaxie négative opposée à la chi-

(1) A. Carrel and A.-H. Ebeling. Pure cultures of large mononuclear leucocytes. *The Journal of exp. medicine*, XXXVI, n° 4, 1922, p. 365. Cf. aussi *The Journal of exp. medicine*, XXXVIII, 1923, p. 513, *et C. R. de la Société de Biologie*, 1923 et 1924.

miotaxie positive. Ces faits correspondent à une absence d'attraction plutôt qu'à une véritable répulsion.

Phagocytose. — Par suite de la mobilité de leur protoplasma nu, les leucocytes sont capables d'incorporer les matières pulvérulentes. Metchnikoff a montré que ce phénomène pouvait s'appliquer à des microbes vivants et il en a fait le point de départ de toute une théorie de l'immunité. L'incorporation se fait en général par un simple contact. Pendant la reptation, les grains qui se trouvent au contact de la masse protoplasmique fluide y pénètrent lentement, comme si on avait exercé sur eux une pression. Dans la phagocytose de fines particules et de microbes, l'englobement est facilité par l'accolement des corps étrangers au protoplasme du leucocyte. Cet accolement est favorisé par des phénomènes physiques (tension superficielle, adsorption, charge électrique) qui interviennent parfois très visiblement dans une phase préparatoire.

La phagocytose est gênée ou favorisée par les diverses influences qui agissent sur les mouvements amiboïdes. Elle est très sensible aux modifications de la concentration moléculaire du milieu. Elle se fait bien surtout dans les milieux naturels (lymphe, sang, sérosités, sérum).

Traversée des corps poreux. Diapédèse. Migration. — La propriété qu'ont les leucocytes de traverser les corps poreux est, comme la phagocytose, une conséquence de l'activité protoplasmique de ces éléments. On peut l'observer facilement en introduisant un fragment de moelle de sureau dans le sac lymphatique dorsal ou dans la cavité abdominale d'une grenouille. Les leucocytes pénètrent dans les orifices très étroits qui font communiquer les cavités de la moelle de sureau et on les retrouve dans l'intérieur de ces logettes. Le phénomène de la diapédèse est un phénomène du même ordre. On désigne sous ce nom le passage des leucocytes à travers la paroi des vaisseaux. Ce phénomène peut être observé avec grande facilité sur les vaisseaux du mésentère d'une grenouille curarisée. La diapédèse est un phénomène physiologique ; elle s'exagère seulement dans l'inflammation. Grâce à leur faculté de traverser la paroi des vaisseaux, les leucocytes peuvent cheminer dans les tissus ; ils émigrent dans le tissu conjonctif où ils constituent les cellules migratrices qu'on peut observer à l'état vivant dans les membranes minces et en particulier dans la cornée de la grenouille.

La faculté de diapédéser appartient surtout aux leucocytes les plus mobiles, polynucléaires et éosinophiles, mais elle appartient aussi aux lymphocytes.

Dans le tissu conjonctif, les polynucléaires et les éosinophiles ne paraissent pas susceptibles d'une évolution ultérieure ; ils jouent leur rôle et meurent. Les lymphocytes peuvent se transformer en cellules plasmatiques, nombreuses dans le tissu conjonctif enflammé, mais dont on ignore la fonction. On discute encore la question de savoir si ces lymphocytes sont capables de se transformer en cellules conjonctives.

Répartition des leucocytes. Leucocytes chez les Invertébrés. — Chez les Vertébrés, les leucocytes existent dans le sang, dans la lymphe et dans les cavités séreuses. Dans la lymphe, les lymphocytes dominent, parfois presque exclusivement ; à côté d'eux on trouve de grands mononucléaires provenant de la paroi endothéliale des sinus ganglionnaires. Enfin, grâce à la migration, les leucocytes cheminent dans le tissu conjonctif, où ils peuvent du reste, parfois, prendre naissance.

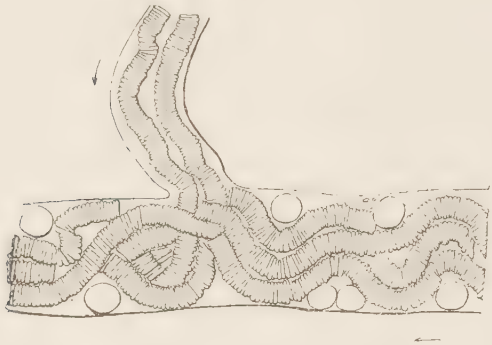

Fig. 31. — Observation de la circulation dans l'aile de la chauve-souris. Margination des leucocytes.

Chez les Invertébrés, on trouve aussi des leucocytes dans le liquide de la cavité générale, dans le tissu conjonctif et dans le sang lorsqu'il existe un liquide sanguin spécial. Ces éléments ont les mêmes caractères fondamentaux et les mêmes propriétés générales que chez les vertébrés. Ce sont des cellules mobiles, d'où le nom d'amibocytes qui leur est quelquefois donné ; elles sont douées du pouvoir phagocytaire et de la sensibilité chimiotactique. Chez beaucoup d'espèces, *in vitro*, elles sont capables de s'étaler en folioles extrêmement minces ou de former des prolongements qui s'anastomosent par contact et donnent l'aspect d'une sorte de tissu ; ces phénomènes, déjà visibles du reste avec le liquide péritonéal des Batraciens, se voient avec la lymphe cœlomique de divers annélides. Chez certains vers, les leucocytes qui ont phagocyté les déchets ou les parasites sont capables de les éliminer à travers les pores dorsaux. A côté de ce rôle éliminateur par phagocytose, certains leucocytes des Echinodermes et des Oligochètes ont la propriété de fixer des matières colorantes solubles avec élection. Ces faits ont été interprétés par divers auteurs comme une fonction de fixation élective et d'excrétion, dévolue à ces leucocytes.

Les variétés d'aspect des leucocytes sont ici beaucoup plus nombreuses encore que chez les vertébrés. Elles diffèrent d'un groupe à l'autre et souvent d'une espèce à une autre. On y voit des leucocytes à protoplasme hyalin et à noyau arrondi, et d'autres portant des granulations réfringentes ayant des affinités particulières pour certaines matières colorantes ; mais il est aujourd'hui encore impossible de superposer ces formes diverses aux variétés cellulaires qui existent chez les vertébrés.

Dans le sang ou hémolymphe, les leucocytes baignent souvent dans un plasma incolore ; ce plasma contient parfois, à l'état dissous, un pigment respiratoire, hémoglobine (chez beaucoup d'annélides) ou hémocyanine (chez divers mollusques et crustacés). Enfin, on peut observer à côté des leucocytes, de véritables cellules hémoglobiques ou hématies qu'on

peut voir quelquefois dans le sang, mais qui existent plus souvent dans le liquide cavitaire, chez différents mollusques et surtout chez beaucoup d'annélides polychètes.

Nombre des leucocytes. — Dans le sang, le nombre des leucocytes n'a pas la même fixité que celui des hématies ; il oscille cependant, à l'état physiologique, entre des limites assez étroites. Chez l'homme à l'état de santé, le nombre des leucocytes est de 6 à 7.000 par millimètre cube, avec des variations de 4.000 à 10.000. Chez les nouveau-nés, on trouve souvent des chiffres forts qui coïncident avec un nombre d'hématies dépassant les limites normales. Ces phénomènes sont dus, pour une bonne part à la concentration du sang en éléments figurés coïncidant avec la perte de poids que subit l'enfant pendant les premiers jours, conséquence d'une perte de liquide et d'un jeûne relatif. Mais l'équilibre se rétablit rapidement.

Le sang des gros vaisseaux contient moins de leucocytes que le sang cutané périphérique. Ces différences sont en rapport avec les conditions de la circulation ; elles existent là où les actions mécaniques ou vasomotrices peuvent modifier le cours du sang. On s'en rend bien compte en observant directement la circulation du sang au microscope, dans le mésentère de la grenouille ou l'aile de la chauve-souris ; sous l'influence de la stase, on voit se produire, dans les veinules ou les capillaires, des accumulations de globules blancs qui disparaissent lorsque le sang reprend son cours normal. Ces observations directes expliquent les résultats des numérations dans les expériences où le cours du sang est modifié ; elles sont faciles à réaliser sur l'oreille du lapin.

Le sang périphérique, qu'on examine généralement, ne représente donc pas un échantillon d'un liquide homogène. Les leucocytes ne sont pas distribués également dans l'arbre circulatoire. Il y en a toujours davantage là où il y a stagnation du sang. L'accumulation des leucocytes dans les territoires capillaires et les veinules où le sang circule mal, prive momentanément la circulation générale d'une partie de ses leucocytes. Lorsqu'il y a dépression et stase, les leucocytes s'accumulent dans les territoires mal irrigués. Quand la circulation s'accélère, le sang balaie les vaisseaux et fait rentrer dans la circulation générale les leucocytes dont elle avait été privée (1). Ces faits permettent d'expliquer beaucoup de variations de nombre qui ont été observées dans les états physiologiques, soit lorsque la pression sanguine se modifie, soit lorsque le corps change brusquement de position. Ils expliquent les modifications de nombre consécutives à des traumatismes divers.

(1) J. Jolly. Sur la distribution des leucocytes dans les différentes parties de l'arbre circulatoire, *S. de Biologie*, 20 juillet 1918, t. LXXXI, p. 756. — J. Camus et Ph. Pagniez, Relations entre les variations de la pression artérielle et la teneur du sang en leucocytes et en hématies, *S. de Biologie*, 25 janvier et 27 juin 1908. — Le Sourd et Pagniez, *S. de Biologie*, 12 décembre 1908.

Chez l'homme adulte, à l'état de santé, la proportion des polynucléaires est de 60 à 65 o/o environ, celle des cellules lymphoïdes de 32 à 38 o/o, dont environ 30 o/o de lymphocytes et 2 à 5 o/o de monocytes. La proportion des éosinophiles est de 1 à 2 o/o. Le chiffre des polynucléaires est moins fort chez le jeune enfant que chez l'adulte et il est un peu plus élevé chez le vieillard. Il est chez la femme un peu plus faible que chez l'homme ; les différences individuelles sont peu considérables.

La proportion des variétés de leucocytes varie, chez les mammifères, suivant l'espèce. Les leucocytes à noyau polymorphe dominent chez le chien, comme chez l'homme ; ils sont même un peu plus nombreux que dans le sang humain. Chez le lapin, le cobaye, le chat, la vache, les leucocytes à noyau polymorphe ne forment que 50 o/o environ de l'ensemble des leucocytes, le reste étant formé à peu près entièrement par les cellules lymphoïdes. Chez le rat et la souris, les lymphocytes dominent ; ils atteignent 80 o/o, tandis que les polynucléaires forment environ 19 o/o et les éosinophiles 1 o/o.

Variations numériques physiologiques. Leucocytose. — Les conditions physiologiques dans lesquelles se trouve le sujet sont capables de modifier momentanément le nombre des leucocytes et la proportion des variétés cellulaires. La stase sanguine, dans les territoires capillaires où elle se produit, est capable d'élever momentanément le nombre des leucocytes. La chute de la pression artérielle produite brusquement chez le chien ou le lapin par une saignée ou par l'excitation du pneumogastrique ou du nerf dépresseur (chez le lapin), provoque une chute brusque du nombre des leucocytes, souvent considérable. Elle est due à ce fait que les leucocytes sont retenus dans les portions de l'arbre vasculaire où le sang circule mal ; lorsque la pression se relève, ces leucocytes sont de nouveau entraînés. La proportion des variétés cellulaires est souvent influencée aussi ; en général, le pourcentage des polynucléaires tend à s'élever avec l'augmentation du nombre absolu des leucocytes et inversement.

L'altitude, la dépression barométrique ne produisent aucun changement appréciable. La digestion s'accompagne en général d'une augmentation légère et momentanée. La menstruation, l'accouchement produisent une élévation en rapport avec l'importance de l'hémorragie. Les efforts physiques, le massage, les traumatismes, peuvent être la cause de variations aiguës et passagères : la circulation, plus vive, balaie les leucocytes accumulés contre les parois vasculaires, dans les territoires où la circulation est ralentie et augmente leur nombre dans le torrent circulatoire.

Dans certains états pathologiques, l'augmentation du nombre des leucocytes est plus importante et plus durable et constitue la leucocytose. En général aiguë et passagère, elle peut être chronique et persiste parfois jusqu'à la mort. Dans le plus grand nombre des cas, l'augmentation du nombre absolu (15.000, 20.000 et plus) s'accompagne d'une augmenta-

tion très nette de la proportion des polynucléaires qui atteignent 80 à 90 o/o. Cette réaction constitue la leucocytose polynucléaire ou polynucléose. C'est celle qu'on voit après les hémorragies, au cours des maladies infectieuses comme la pneumonie, les septicémies, les suppurations, etc. Dans d'autres cas, la réaction se fait aux dépens des lymphocytes et constitue la lymphocytose. C'est ce qu'on observe chez les enfants dans la coqueluche, les oreillons, certaines formes de syphilis héréditaire. Dans d'autres cas, la réaction est constituée par l'augmentation des éosinophiles. L'éosinophilie a été constatée dans un grand nombre d'affections diverses, mais surtout dans les dermatites bulleuses, la lèpre, les helminthiases. On connaît des réactions à myélocytes (myélocytose) comme dans la variole, et même des réactions à mastzelles. L'existence d'une leucocytose, d'une polynucléose particulièrement, peut avoir, dans certains cas, une valeur diagnostique et pronostique. Enfin, on a obtenu expérimentalement la leucocytose par des influences variées.

Fig. 32. — Observation de la circulation dans le mésentère de la grenouille. Veine mésentérique dans laquelle la circulation est ralentie et où les leucocytes s'accumulent. — V, veine, courant axial formé par les hématies ; — L, amas de leucocytes ; — Gl, gaine lymphatique.

La leucocytose ne résulte pas d'une inégale répartition des leucocytes dans l'arbre vasculaire ; le sang périphérique contient presque toujours une quantité de leucocytes plus grande que le sang profond, mais l'augmentation de nombre qui se produit pendant la leucocytose existe aussi dans le sang profond ; elle est seulement plus grande dans le sang périphérique. La leucocytose est constituée par l'afflux de nouveaux leucocytes venus des tissus hématopoiétiques ; elle représente un phénomène intermédiaire, la phase sanguine du passage des leucocytes des tissus hématopoiétiques juxqu'aux lieux où ils disparaissent ; le sang est le véhicule qui transporte les leucocytes des réserves juxqu'aux points d'accumulation. Dans certains cas, comme dans les suppurations aiguës, dans la pneumonie, on peut admettre que la leucocytose est utile parce qu'elle apporte des phagocytes au sang et aux foyers envahis par les microbes pathogènes. Mais cette interprétation n'est pas possible dans tous les cas et la leucocytose ne semble indispensable ni à la guérison ni à l'immunisation.

Lorsqu'on cherche à obtenir expérimentalement la leucocytose par l'injection intraveineuse de substances albuminoïdes diverses, de cultures microbiennes, de toxines, on observe souvent, avant la phase de leucocytose, un abaissement brusque du nombre de leucocytes avec diminution de la proportion des polynucléaires, et accompagné d'un ensemble de phénomènes qui correspondent à ce qu'on a appelé choc protéique et qui se voient aussi dans le choc anaphylactique : chute brusque de la pres-

sion, troubles de la coagulation, raréfaction des globulins, aspect rutilant du sang veineux, variation brusque de l'indice réfractométrique du sérum.

Cette crise brusque et passagère qui précède parfois la leucocytose est avant tout l'indice d'un trouble circulatoire sous l'influence d'une action nerveuse vaso-motrice. Peut-être s'accompagne-t-elle dans certains cas d'une modification brusque de l'équilibre de l'état colloïdal du plasma sanguin (hémoclasie de Widal)? En tout cas, la leucopénie que l'on observe dans cette crise est due avant tout à la rétention des leucocytes dans certains territoires vasculaires. Différents auteurs veulent encore y voir, en partie du moins, une leucolyse, qui ne semble pas démontrée. La leucolyse joue peut-être un rôle pourtant dans les abaissements durables que l'on observe avec certains toxiques comme le benzène ; car dans ces cas, la chute, parfois très considérable, peut s'observer dans le sang profond comme dans le sang périphérique. Quant à la leucopénie durable que l'on produit expérimentalement à l'aide des rayons X et des rayons γ du radium et qui a été observée aussi chez l'homme, chez des individus ayant reçu des doses importantes et répétées de rayons, elle est surtout la conséquence des destructions produites dans le tissu lymphoïde, dans la moelle en particulier, et qui, pendant quelque temps, gênent le renouvellement de ces cellules dans le sang (1).

Leucocytes et immunité. — Les leucocytes incorporent les corps étrangers pulvérulents ; ils absorbent de la même manière les microbes. Certains protozoaires parasites sont capables de pénétrer dans les cellules sanguines, globules rouges et globules blancs ; mais les microbes qui sont absorbés par les leucocytes y trouvent généralement leur mort parce que le protoplasma de ces cellules contient les sucs digestifs nécessaires à leur destruction. En incorporant et en digérant le microbe pathogène vivant, le leucocyte l'empêche de se multiplier et de donner la maladie ; la phagocytose devient ainsi un phénomène utile à l'organisme et intimement lié au problème de l'immunité (2).

Tous les leucocytes sont en principe capables de phagocytose, mais à des degrés très divers qui dépendent d'abord de leur mobilité et de l'abondance de leur cytoplasme. Les leucocytes d'un côté, les cellules endothéliales et conjonctives de l'autre, forment les deux grandes catégories de phagocytes. Les leucocytes absorbent surtout les microbes et les corps pulvérulents tandis que les cellules endothéliales et conjonctives phagocytent surtout les hématies, les globules blancs et les débris cellulaires.

(1) J. Jolly. Leucocytes et rayons X, *Strasbourg médical*, 5 octobre 1925, LXXXIII, p. 25.

(2) Metchnikoff. *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Paris, 1892. — Id. *L'immunité dans les maladies infectieuses*, Paris, 1901. — Cf. aussi Bordet. *Traité de l'immunité*, Paris, 1920 et Jolly. *Traité technique d'hématologie*. Paris, 1923.

L'englobement des microbes vivants a été démontré par des expériences faites avec des parasites mobiles. Dans l'intérieur des cellules, les microbes sont détruits et digérés. Si ces microbes sont pathogènes et si la phagocytose s'exerce rapidement et avec intensité au point d'inoculation, la maladie infectieuse ne se produira pas. Là où la phagocytose se produit, l'animal reste indemne ; là où elle fait défaut, l'animal est infecté. Mais la phagocytose intervient-elle seule dans l'immunité? C'est ce qu'il est difficile de penser depuis que nous connaissons les propriétés nouvelles apparues dans les humeurs au cours de l'immunisation. Dans l'immunité naturelle, la phagocytose paraît être au premier plan. On ne connaît guère de cas d'immunité naturelle sans phagocytose et le pouvoir bactéricide des humeurs est insuffisant à l'expliquer dans la plupart des cas. Dans l'immunité acquise, il en est tout autrement. Ici, comme nous le savons par les expériences célèbres de Bordet sur le vibrion cholérique, le sérum sanguin de l'animal vacciné acquiert un pouvoir bactériolytique. Bordet fut conduit à admettre que cette bactériolyse était due à l'action de deux substances : l'une spécifique et thermostabile contenue dans le sérum de l'animal vacciné, la sensibilisatrice, l'autre non spécifique, détruite par la chaleur, contenue dans le sérum de l'animal normal, l'alexine. Dans ce phénomène, la phagocytose ne semble jouer aucun rôle, et malgré ses efforts, Metchnikoff n'a pas réussi à démontrer que l'alexine provenait des phagocytes. Il est juste de dire, cependant, que les microbes qui subissent la bactériolyse en présence des sérums spécifiques sont relativement rares. Il existe beaucoup d'infections où l'immunité acquise semble reposer uniquement sur la phagocytose. Toutefois, il arrive souvent que si les microbes ne sont pas transformés en granules, ils sont immobilisés et agglutinés. Les phénomènes humoraux jouent donc, dans l'immunité acquise, un rôle important (1).

On peut vacciner des animaux sensibles à l'aide du sérum d'animaux immunisés. On a cru d'abord que cette action était une action atténuante sur le microbe. On a été conduit plus tard à supposer que le sérum des animaux vaccinés exerçait aussi une action stimulante sur la phagocytose qui effectivement est plus énergique chez l'animal vacciné. De cette influence stimulante, il y avait deux explications possibles : le sérum pouvait exciter directement les leucocytes ; le sérum pouvait rendre les microbes plus phagocytables. La découverte des opsonines semble avoir tranché la question en faveur de la deuxième interprétation.

Ces substances favorisantes contenues dans le sérum des vaccinés peuvent agir sur les microbes morts aussi bien que sur les microbes vivants. Elles peuvent faciliter l'englobement des particules inertes (carmin, charbon). Elles déterminent sur les particules qu'elles impressionnent des modifications physico-chimiques particulières qui font que

(1). Voir l'article de J. Bordet, même tome, p. 329.

celles-ci s'attachent plus facilement au protoplasme du phagocyte. Cet attachement paraît même jusqu'à un certain point indépendant de la vitalité du phagocyte. Dans l'action des opsonines interviennent donc des phénomènes de tension superficielle, d'adsorption et même de précipitation de deux colloïdes. Des influences du même genre s'exercent probablement d'une manière constante dans la phase première de la phagocytose et dans l'accolement de certains microbes aux globulins.

Dans l'immunité acquise apparaissent ainsi, dans les humeurs, des propriétés nouvelles qui les rendent capables d'agglutiner, d'immobiliser, de détruire les microbes, sans l'intervention de la phagocytose, et aussi des substances capables de favoriser la phagocytose. Mais nous savons aujourd'hui que les plus redoutables des microbes agissent par leurs toxines. Si la toxine a le temps de se produire, l'organisme lutte en fabriquant une antitoxine. Ici, la phagocytose n'intervient plus. Metchnikoff a essayé de rattacher ce nouveau chapitre de l'immunité à la phagocytose en supposant que les leucocytes sont capables d'absorber la toxine. Mais malgré une série d'intéressantes expériences, la fixation élective des toxines par les leucocytes ne semble pas encore démontrée. Même si le rôle des leucocytes dans l'absorption des toxines était mis en évidence, il faudrait encore rendre compte de la présence des substances antitoxiques dans le sérum sanguin; or, l'origine leucocytaire de l'antitoxine est restée jusqu'ici une simple hypothèse.

Les réactions humorales et la phagocytose ont donc toutes deux leur part dans le mécanisme de l'immunité. Il y a d'abord des phénomènes de phagocytose qui jouent un rôle important dans l'immunité naturelle. Il apparaît, de plus, dans l'immunité acquise, des phénomènes humoraux distincts, indépendants de la leucolyse et des leucocytes. Même dans les cas où les propriétés humorales sont frappantes et dominent la scène, la phagocytose peut intervenir utilement pour ajouter son action à celle des humeurs et englober les microbes qui ont échappé à la bactériolyse. Enfin, chez le vacciné apparaissent des substances favorisantes qui semblent agir par des phénomènes physico-chimiques, facilitent l'attachement des microbes et permettent l'englobement final.

Ferments leucocytaires. — Les leucocytes sont capables de transformer et de digérer les corps qu'ils ont phagocytés, microbes, globules rouges, débris cellulaires. Cette digestion intracellulaire est produite à l'aide de ferments. L'étude *in vitro* des leucocytes du sang et des exsudats a permis de mettre en évidence un ferment protéolytique, un ferment lipasique et des oxydases. La *protéase* leucocytaire transforme les albuminoïdes jusqu'aux peptones et aux acides aminés. Ce ferment liquéfie la gélatine, digère la fibrine crue, le sérum coagulé, les hématies, la caséine du lait cuit et attaque la peptone de Witte. Il est très comparable à la trypsine. On le met en évidence dans les exsudats contenant des leucocytes polynucléaires : il serait spécial à ces exsudats, au pus à poly-

nucléaires, aux émulsions de moelle osseuse, au sang de la myélocytémie ; il n'existe pas dans les exsudats séreux à lymphocytes (1).

Le ferment protéolytique des leucocytes est un ferment préformé dont on peut obtenir l'action *in vitro* avant toute autolyse. Mais on n'a pas encore démontré qu'il agisse réellement *in vivo*. Certains faits parlent cependant en faveur de cette hypothèse. Les plus intéressants sont ceux qui concernent les expériences dans lesquelles on a obtenu la digestion d'albumine d'œuf, de fragments de fibrine, introduits aseptiquement sous la peau de l'animal. Il est peu vraisemblable que le ferment des polynucléaires soit un adjuvant des glandes digestives ; mais il est infiniment probable qu'il intervient dans tous les cas où l'organisme doit absorber ou faire disparaître des substances albuminoïdes étrangères (résorption du sang épanché, résorption du tissu osseux dans l'ostéogénèse normale, histolyse larvaire, résorption des exsudats fibrineux pathologiques, etc.).

Les leucocytes paraissent aussi capables de fabriquer une lipase, c'est-à-dire un ferment réalisant l'émulsion puis le dédoublement des graisses neutres en glycérine et acide gras. Les milieux employés pour le mettre en évidence sont surtout la cire jaune d'abeille, la monobutyrine et la graisse de beurre neutre. Le ferment lipasique a été trouvé surtout dans les exsudats séreux à lymphocytes, dans le pus tuberculeux, les ganglions et la rate. Les exsudats à polynucléaires, le sang de la myélocytémie donnent des résultats négatifs et incomplets. Comme la protéase, la lipase leucocytaire préexisterait dans le leucocyte vivant. Il est possible qu'elle joue un rôle dans la transformation des graisses absorbées au niveau des ganglions mésentériques.

Le sang contient un ferment oxydant dont l'origine a été attribuée aux leucocytes. La localisation de ce ferment dans les leucocytes a été mise en évidence par la coloration bleue donnée aux granulations des leucocytes polynucléaires par la synthèse de l'indophénol. On a mis aussi en évidence une oxydase indirecte (peroxydase) qui emprunte l'oxygène, non plus au milieu ambiant, mais à des corps oxydés. Cette peroxydase, localisée sur les granulations des polynucléaires et des éosinophiles est mise en évidence par la benzidine. Comme la réaction des oxydases directes, la réaction des peroxydases paraît appartenir seulement aux leucocytes et myélocytes granuleux. Elle est moins sensible que la réaction de l'indophénol et a plus de valeur. Les lymphocytes ne la donnent pas et les myéloblastes et leucoblastes ne la donnent généralement pas non plus.

On a attribué encore aux leucocytes la sécrétion d'autres ferments : ferment glycolytique, plasmase, ferment autolytique faisant apparaître des granulations lipoïdes, ferment capable de dissocier la lécithine, etc. A vrai dire, nous ignorons encore exactement comment agissent tous ces ferments *in vivo*, s'ils sont mis en liberté seulement par la destruction des leucocytes comme dans le pus, ou si le leucocyte est capable de les sécréter.

(1) N. Fiessinger, *Les ferments des leucocytes*, Paris 1923.

Les leucocytes interviennent très vraisemblablement dans les échanges nutritifs ; mais on ne sait pas encore exactement dans quelle mesure ils participent à ces phénomènes. L'hypothèse suivant laquelle ils jouent un rôle dans la nutrition des tissus a été émise pour la première fois par Ranvier qui comparait les globules blancs à des glandes unicellulaires mobiles, capables de tirer du plasma lymphatique et interstitiel, des matériaux nutritifs, de les transformer par leur activité propre et de les rendre ensuite aux tissus sous une autre forme, comme le fait, par exemple, la cellule hépatique pour le glycogène. La diapédèse et la migration sont, dans les tissus non vascularisés comme la cornée, un complément de la circulation sanguine.

Les leucocytes migrateurs sont capables d'abandonner des fragments de leur protoplasma ; ces fragments, dans les tissus, sont vraisemblablement résorbés comme matériaux nutritifs. Il est possible aussi que dans la cicatrisation, les leucocytes, comme le pensait Ranvier, soient capables de servir directement de matériel nutritif aux tissus. Les leucocytes, comme les globules rouges, jouent ce rôle dans le placenta de certains animaux où ils servent de matériel nutritif pour l'œuf et font partie de ce qu'on nomme l'embryotrophe.

La découverte des ferments leucocytaires est venue apporter un argument aux idées de Ranvier. Ces diastases, dont Metchnikoff faisait le facteur principal de la disparition des microbes, sont capables aussi de digérer, de transformer des matériaux nutritifs. L'afflux des leucocytes éosinophiles dans la muqueuse intestinale pendant la période digestive a fait supposer qu'ils participaient à la sécrétion du suc intestinal. D'après les recherches de Delezenne, les leucocytes des ganglions lymphatiques et des plaques de Peyer, contiendraient une diastase favorisant la digestion tryptique des matières albuminoïdes. Enfin, certains faits permettent de penser que les leucocytes peuvent jouer un rôle dans l'absorption et l'élimination.

Les analyses chimiques qui ont été faites des leucocytes les montrent constitués par les mêmes substances qui entrent dans la constitution des éléments cellulaires en général, mais ils sont particulièrement riches en nucléo-protéides, comme le montrent les analyses du pus et du tissu lymphoïde. Ces nucléo-protéides sont surtout contenus dans le noyau ; aussi comprend-on que les lymphocytes et le tissu lymphoïde composé de lymphocytes comme celui des ganglions et des plaques de Peyer, soient particulièrement riches en pareilles substances. Un certain nombre de faits, en particulier le résultat des expériences d'inanition, tendent à nous montrer que les nucléo-protéides contenus dans le tissu lymphoïde y sont tenus en réserve pour être livrés à l'organisme et utilisés dans certaines circonstances (1).

(1) J. Jolly. Le tissu lymphoïde considéré comme un tissu de réserve, *Société de Biologie*, 31 juillet 1920, t. LXXXIII, p. 1209.

Enfin, certaines substances sécrétées par les lymphocytes, d'après les expériences de Carrel et Ebeling (1), paraissent jouer un rôle dans la croissance des tissus; *in vitro*, elles déterminent la multiplication des fibroblastes qui les utilisent comme matériel nutritif.

La plupart des auteurs, depuis Schmidt, ont vu, dans les leucocytes, la source du fibrin-ferment ou ferment provoquant la coagulation du sang. Schmidt croyait que dans le sang sorti des vaisseaux, les leucocytes se détruisent rapidement et que le fibrin-ferment était mis en liberté par cette destruction. Cette théorie reposait sur l'idée de la fragilité extrême des leucocytes, idée fausse puisque, comme on l'a montré depuis, les leucocytes peuvent se conserver vivants *in vitro* un temps fort long. Pendant la coagulation du sang, les leucocytes diminuent de nombre rapidement dans la partie restée liquide, mais ils ne sont pas détruits, car on les retrouve dans le caillot. Il suffit de dilacérer le caillot dans le plasma avec des aiguilles à dissocier pour les retrouver et observer leurs mouvements amiboïdes (2). Cette expérience donne encore des résultats positifs au bout de 24 heures et même davantage. En examinant du reste une préparation de sang frais au microscope, il est facile de voir les leucocytes cheminer à travers le réseau de fibrine, auquel ils n'adhèrent nullement. Leurs altérations morphologiques ne se produisent que lentement et après la précipitation de la fibrine.

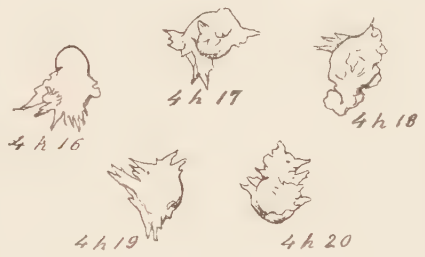

Fig. 33. — Dissociation, après 20 heures, d'un caillot de sang humain. Mouvements amiboïdes d'un leucocyte examinés à la température de 32°.

Mais si les leucocytes ne se détruisent pas pendant la coagulation, ils pourraient encore donner au sang et à la lymphe, par sécrétion ou par diffusion, des proferments. Une pareille manière de voir, qui attribue encore aux leucocytes un rôle important dans la coagulation, s'appuie surtout sur les faits suivants : les leucocytes se trouvent dans tous les liquides spontanément coagulables (sang, lymphe) ; les transsudats séreux sont spontanément coagulables quand ils sont riches en globules blancs. Le sérum obtenu par la coagulation du sang complet est riche en fibrin-ferment tandis que le plasma du sang sédimenté est pauvre en cellules, et peut coaguler spontanément. Quand on fait sédimenter du sang

(1) A. Carrel. Growth promoting function of leucocytes. *The Journal of exp. Medicine*, XXXVI, n° 4, 1922, p. 385. — A. Carrel et A.-H. Ebeling. Action of serum on lymphocytes *in vitro*. *The Journal of exp. Medicine*, XXXVIII, n° 5, 1923, p. 513.

(2) J. Jolly. Sur les phénomènes histologiques de la coagulation du sang. *Société de Biologie*, 22 juin 1918, t. LXXXI, p. 643.

de cheval à 0°, c'est avec la couche de globules blancs, superficielle, qu'on obtient le plus de fibrin-ferment. Quand on porte à la température ordinaire du sang de cheval qui a sédimenté à 0°, la fibrine apparaît d'abord dans les couches profondes du plasma, au voisinage de la couche de globules blancs. Le liquide d'hydrocèle, non spontanément coagulable, coagule fortement par addition de la couche de globules blancs du sang sédimenté ou par addition de globules de pus. Mais on peut cependant arriver à préparer des plasmas purs, privés d'éléments cellulaires et qui coagulent spontanément.

Dans la partie superficielle du dépôt obtenu par la sédimentation du sang, il n'y a pas que des leucocytes. Ce dépôt est constitué en réalité par un mélange de leucocytes et de globulins. Par des centrifugations répétées, on arrive même à séparer les globulins, plus légers et plus superficiels. On a donc pu comparer l'action des leucocytes et des globulins sur le plasma salé et sur le liquide d'hydrocèle ; et les globulins se sont montrés beaucoup plus actifs que les leucocytes. On a donc aujourd'hui une certaine tendance à attribuer aux globulins, dans la coagulation, le rôle que depuis Buchanan et Schmidt on attribuait aux leucocytes (1). Mais cette action ne paraît pas spécifique, car la lymphe, qui ne contient pas de plaquettes, coagule pourtant spontanément et le cytozyme peut être fourni semble-t-il par d'autres éléments, par le suc des tissus en particulier.

LES GLOBULINS

Dans une préparation de sang frais, les globulins (Donné) ou plaquettes (Bizzozero) ou hématoblastes (Hayem) apparaissent sous forme de granulations d'un diamètre voisin de 3 μ, incolores, de structure homogène, d'une réfringence un peu moindre que celle des leucocytes. Dans les espaces de plasma, entre les piles de globules rouges, ils se trouvent souvent accolés aux leucocytes. Ils ne restent pas isolés et se réunissent en amas. Ils sont très altérables. Une bonne manière de les observer est de recevoir la goutte de sang dans le liquide salé formolé de Marcano. On observe en chambre humide ; lorsque les globulins flottent, ils apparaissent, soit arrondis, soit allongés en forme de grains de blé. En ajoutant un peu de violet de méthyle au liquide de Marcano, on les aperçoit colorés en violet pâle. L'emploi des réactifs colorants contenant l'éosinate d'azur permet de colorer en rouge au centre des globulins, de fines granulations ; mais il est peu probable qu'il s'agisse là d'une substance

(1) Cf. Le Sourd et Pagniez. *Société de Biologie et C. R. Ac. des Sciences*, 1906 et *J. de Physiologie* 1907, 1909, 1911 et 1913. — Bordet et Delange, *Annales Pasteur*, 1912 et 1913.

nucléaire, car ces grains n'ont aucune affinité particulière pour la plupart des colorants nucléaires.

La facilité avec laquelle les globulins s'altèrent dans le sang frais et la difficulté de les obtenir bien fixés font qu'ils ont été souvent confondus avec des produits de destruction de leucocytes et d'hématies, ce qui a compliqué le problème de leur origine et ce qui a même permis de mettre en doute leur préexistence dans le sang circulant. Cependant, il ne peut y avoir à ce sujet de discussions, puisqu'on peut les observer dans les vaisseaux de l'animal vivant, pendant la circulation du sang. L'objet le plus favorable est l'aile de la chauve-souris.

Les globulins ne présentent pas de mouvements amiboïdes. La forme étoilée qu'ils prennent dans certaines conditions n'est pas l'indice de mouvements propres mais d'une altération (1).

GRANULATIONS ULTRA-MICROSCOPIQUES DU PLASMA SANGUIN. HÉMOCONIES

Si l'on observe, à l'ultra-microscope, entre lame et lamelle, une goutte de sang pur, on y aperçoit des granulations brillantes, très petites et animées de mouvements browniens. Ces granulations n'existent pas dans le plasma des individus complètement à jeun. Elles apparaissent une à deux heures après le repas surtout après l'ingestion de graisses et leur nombre s'accroît pour atteindre en deux à cinq heures un maximum. Leur apparition en grand nombre dans le sang paraît donc liée à l'ingestion des graisses. Leur proportion augmente ou diminue comme la quantité des matières grasses contenues dans le sérum sanguin. Si l'on empêche l'absorption des graisses de se faire dans l'intestin, en arrêtant le cours de la bile par la ligature du cholédoque, ces granulations n'apparaissent pas dans le sang (2).

Ces granulations de nature graisseuse sont généralement désignées sous le nom d'*hémoconies* (H. F. Müller); mais il est probable cependant que sous ce nom, on a décrit des choses différentes. Les fines granulations qui sont la cause de l'opalescence du sérum chez les malades atteints de néphrite épithéliale paraissent être aussi de nature graisseuse.

(1) Voir l'article de Ph. Pagniez. *Les plaquettes*, p. 81 du même tome.

(2) A. Lemierre et M. Brulé. — La lipémie alimentaire dans quelques ictères. Dissociation de la réaction biliaire au cours de certaines affections hépatiques. *Société méd. des Hôpitaux*, 23 décembre 1910, XXX, p. 839. — M. Brulé. *Recherches récentes sur les ictères*, Paris, 3e éd., 1922.

ORIGINE DU SANG DANS LA SÉRIE ANIMALE

Le sang est essentiellement un liquide nutritif circulant. C'est chez des animaux déjà très perfectionnés qu'on voit apparaître pour la première fois un système vasculaire bien individualisé, mis en mouvement par des organes contractiles, et renfermant un liquide spécial distinct du chyme. Ce système vasculaire est une acquisition nouvelle formée aux dépens du mésoderme. Le sang n'a été primitivement que le liquide interstitiel baignant le mésenchyme dont certains éléments sont devenus libres et ont formé les leucocytes. L'apparition d'un pigment respiratoire, d'abord dissous dans le plasma, la fixation de ce pigment sur des cellules spéciales ou hématies, la diminution de volume de ces éléments et la disparition de leur noyau représentent les étapes d'un perfectionnement en rapport avec les besoins d'un organisme plus actif, obligé de s'adapter à l'abaissement de la température extérieure.

Chez beaucoup d'invertébrés, la cavité générale et les lacunes du tissu conjonctif jouent le rôle de système intermédiaire aux artères et aux veines. Chez tous les vertébrés, le système intermédiaire est formé par des capillaires fermés. Le système lymphatique, bien développé surtout chez les mammifères, est un perfectionnement qui permet au sang de se mettre en relation plus parfaite avec les liquides interstitiels et avec les liquides nutritifs contenus dans l'intestin ; c'est par lui, en grande partie, que le sang renouvelle les matériaux de son plasma.

FORMATION DES ÉLÉMENTS DU SANG CHEZ L'EMBRYON. HÉMATOPOIÈSE

Les hématies de l'homme et des mammifères sont de vieilles cellules qui ont perdu leur noyau. Au début de la vie embryonnaire, le sang ne contient que des globules rouges nucléés. Ces éléments se forment aux dépens d'ébauches indépendantes, distinctes du système cardio-vasculaire de l'embryon et qui apparaissent à distance de celui-ci, à la surface du vitellus, dans la zone marginale du feuillet mésoblastique. Les Oiseaux, les Reptiles et les Sélaciens offrent l'exemple le plus typique de cette disposition. Ici, l'embryon se nourrit aux dépens d'une abondante réserve de vitellus. Le sang, qui est l'intermédiaire entre les réserves nutritives et le corps de l'embryon, apparaît à distance de celui-ci, là où se trouve la réserve nutritive, au contact du vitellus. Chez les Mammifères, la disposition est restée la même, mais les réserves n'existent plus ; aussi le réseau de l'aire vasculaire s'adapte-t-il à un autre rôle ; il entre en contact avec la muqueuse utérine et facilite les échanges entre l'organisme maternel et l'embryon avant la formation du placenta allantoïdien défi-

nitif. Malgré la disparition du vitellus, les premières ébauches sanguines apparaissent, ici encore, à la surface de la vésicule ombilicale, loin de l'embryon. On ne peut guère expliquer cette disposition qu'en supposant que les mammifères descendent d'animaux à œufs volumineux, riches en vitellus, se développant sans placenta intermédiaire.

Ces ébauches sanguines sont constituées par des groupes cellulaires compacts formés aux dépens du feuillet moyen et situés loin de l'embryon, vers le bord d'extension du mésoderme. Ces groupes cellulaires se dissocient ensuite; les cellules sanguines primitives qui résultent de cette dislocation se trouvent alors enfermées dans des cavités tubulées limitées par des cellules mésodermiques. Ces vaisseaux primitifs se mettent ensuite en rapport avec le système cardio-vasculaire du corps de l'embryon et le sang circule.

Les premières cellules sanguines, nées des ébauches sanguines dissociées (îlots sanguins) ne renferment pas encore d'hémoglobine. Ce sont les *cellules sanguines primitives* ou *hématogonies*. Par apparition de l'hémoglobine, elles se transforment en *hématies primordiales* encore douées du pouvoir de se multiplier, mais qui, à un certain stade du développement, disparaissent et cèdent la place à une génération de cellules nucléées plus petites (*hématies secondaires*) dont le noyau disparaît et qui se transforment en *hématies définitives* sans noyau, éléments qui représentent évidemment une adaptation fonctionnelle beaucoup plus parfaite (1).

Chez certains mammifères, le réseau vasculaire de la vésicule ombilicale ou sac vitellin continue pendant longtemps à fabriquer des hématies. Mais chez la plupart d'entre eux, chez l'homme en particulier, le rôle hématopoiétique de la vésicule ombilicale est transitoire. Le réseau vasculaire du foie la remplace, puis la rate, et à la fin de la vie intra-utérine, la moelle osseuse. Pendant la vie extra-utérine, c'est la moelle osseuse qui est le lieu presque exclusif de la formation des globules rouges; ils y prennent naissance aux dépens de globules rouges nucléés, nés eux-mêmes de l'évolution de cellules lymphoïdes indifférentes dépourvues d'hémoglobine.

Les cellules sanguines primitives de l'aire vasculaire sont à peu près toutes destinées à former des hématies. Un petit nombre sont des cellules-mères de leucocytes. Ceux-ci se forment surtout dans le mésenchyme, c'est-à-dire dans le tissu conjonctif de l'embryon né de la dissociation du mésoderme. Dans ce tissu conjonctif embryonnaire, à des stades très précoces, dans le sac vitellin et dans le corps de l'embryon,

(1) J. Jolly. Recherches sur la formation des globules rouges des Mammifères. *C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, VII, Genève, 1905 et *Archives d'Anatomie micr.*, XI, 1907, p. 133. — Id. Recherches sur la formation du sang dans l'aire vasculaire des Mammifères. *C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, XVII, Gand, 1922. *Traité technique d'hématologie*, Paris, 1923, p. 480, et *XVIe Congrès français de médecine*, 1922, II, Discussions, p. 240.

on voit apparaître de grosses cellules lymphoïdes, à noyau arrondi, souvent nucléolé, à protoplasme basophile, qui se forment directement aux dépens de cellules mésodermiques. Ces cellules lymphoïdes primordiales sont fort semblables aux hématogonies. Elles finissent par former, en différents points du corps, des foyers qui sont l'origine du tissu lymphoïde. Celui-ci se cantonne dans la paroi du tube digestif, dans la rate et dans les ganglions, qui ne forment à peu près que des lymphocytes. Enfin, dans les derniers mois de la vie intra-utérine, la moelle osseuse entre en fonctions. C'est, chez l'homme et les mammifères, le véritable organe hématopoiétique. Ici le pouvoir de différenciation des cellules lymphoïdes est porté à son maximum ; ce tissu forme, à côté des globules rouges, des leucocytes migrateurs granuleux. La différenciation de ces leucocytes s'y fait par une évolution dont les stades sont caractéristiques. La cellule germinative ou *myéloblaste*, élabore dans son protoplasme des grains et devient un myélocyte granuleux capable lui aussi de subir la caryocinèse. La diminution de volume de la cellule résulte de multiplications successives ; la transformation du noyau arrondi en un noyau polymorphe active cette évolution. Ainsi naissent les leucocytes polynucléaires et les éosinophiles.

Le tissu lymphoïde, pris dans son sens le plus général, représente ainsi une forme spéciale de tissu conjonctif destiné à donner au sang et à la lymphe, des éléments libres. Tantôt ce tissu est formé de lymphocytes supportés par une charpente réticulée : c'est le tissu lymphoïde proprement dit qu'on voit par exemple dans les ganglions et dans la rate. Tantôt il est formé de cellules variées qui donnent par différenciation et évolution, les globules rouges et les leucocytes granuleux : c'est le tissu de la moelle osseuse ou tissu myéloïde. Dans les ganglions, le tissu lymphoïde se forme au contact des vaisseaux lymphatiques ; dans la rate, il entoure les vaisseaux sanguins ; dans les deux organes, la multiplication cellulaire s'observe surtout en des points spéciaux : les centres germinatifs. Dans la moelle, le tissu formateur est en rapport étroit avec un riche réseau sanguin ; les multiplications cellulaires se font par foyers disséminés.

On a opposé quelquefois le tissu lymphoïde et le tissu myéloïde. Assurément, ces deux tissus ont une structure différente, mais leur parenté est proche et dans la pulpe splénique, déjà à l'état normal chez certains animaux, et surtout à l'état pathologique, on peut trouver un tissu myéloïde bien développé.

Enfin le tissu lymphoïde peut se présenter sous un dernier aspect où les lymphocytes pénètrent l'épithélium de la muqueuse du tube digestif et forment avec les cellules épithéliales un tissu symbiotique ou lympho-épithélial dans lequel les cellules épithéliales servent de charpente aux lymphocytes. On trouve déjà une ébauche de cette organisation dans les amygdales et les diverses localisations lymphoïdes du tube digestif. Elle est beaucoup plus parfaite dans un organe lymphoïde

spécial aux Oiseaux : la bourse de Fabricius, qui est une sorte de thymus cloacal. Bien que sur certains points, l'accord ne soit pas encore fait entre les histologistes, il semble que ce soit de cette façon qu'on doive comprendre la structure du thymus où les éléments épithéliaux de l'ébauche embryonnaire, unis à de véritables éléments conjonctifs, persistent pour contribuer à former la trame dans laquelle prennent place les lymphocytes. Ce sont ces organes lympho-épithéliaux qui paraissent jouer le principal rôle dans la fonction de tissu de réserve de nucléo-protéides que les expériences d'inanition permettent d'attribuer aujourd'hui au tissu lymphoïde (1).

Chez tous les vertébrés, au cours du développement, le sang n'acquiert que progressivement sa composition définitive. Chez les Mammifères, le sang subit une évolution pendant toute la vie intra-utérine. Les deux générations d'hématies se succèdent, dans le sang de la circulation générale, à des stades déterminés, et des leucocytes semblables à ceux du sang de l'adulte n'apparaissent en général qu'assez tardivement. Chez l'homme, jusqu'à la fin du premier mois, le sang ne contient que des hématies primordiales; les hématies secondaires et les hématies définitives sans noyau commencent à apparaître vers la cinquième semaine. On les trouve encore à côté de cellules sanguines primitives ; on ne voit pas encore de leucocytes. La disparition des hématies primordiales se fait à la fin du deuxième mois. A la fin du troisième mois, les hématies définitives dominent ; on voit, à côté d'elles, beaucoup de globules nucléés de la deuxième génération. Les lymphocytes apparaissent, puis les polynucléaires. A partir du cinquième mois, les leucocytes augmentent graduellement pendant que les globules rouges nucléés diminuent ; ils persistent cependant, en petit nombre, jusqu'à la naissance.

Chez l'homme, comme chez les autres mammifères, le nombre des globules rouges augmente progressivement pendant la vie embryonnaire. Au quatrième mois, il est voisin d'un million par millimètre cube, au cinquième mois, voisin de deux millions. Les chiffres de l'adulte sont atteints vers le sixième mois. L'hémoglobine augmente aussi graduellement. Chez le fœtus à terme, on peut trouver des chiffres supérieurs à ceux de la mère, aussi bien pour le nombre des hématies que pour la quantité d'hémoglobine. Chez le nouveau-né, pendant les premiers jours de la vie, on observe une élévation du nombre des hématies ; elle est due aux pertes de liquide qui produisent une concentration globulaire.

(1) J. Jolly. La bourse de Fabricius et les organes lympho-épithéliaux. *C. R. de l'Association des Anatomistes*, XIII, 1911 et *Archives d'Anatomie microscopique*, t. VI, 1915, fasc. 3-4, p. 363. — Id. Le tissu lymphoïde considéré comme un tissu de réserve, *Congrès international de Physiologie*, Paris, 1920 et *Société de Biologie*, 31 juillet 1920, LXXXIII, p. 1209. — Id. Le thymus et les organes lymphoïdes, *C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, XIX, Strasbourg, 1924, p. 167.

RÉNOVATION SANGUINE

Dans l'organisme constitué, le sang se renouvelle constamment. Son plasma est soumis à un mouvement d'échanges incessants et les éléments cellulaires qu'il contient se renouvellent aussi. Des hématies se détruisent continuellement. La preuve de ces destructions nous est donnée par l'étude de la formation des pigments biliaires. Cette destruction journalière correspond chez l'homme à environ 10 à 12 grammes d'hémoglobine, par conséquent, à près de 100 centimètres cubes de sang.

Chez les vertébrés les plus inférieurs, les globules rouges se renouvellent par multiplication, dans le sang même, aux dépens de cellules incolores nées dans les tissus et qui se chargent de plus en plus d'hémoglobine. Mais chez l'homme et chez la plupart des vertébrés, les nouveaux globules rouges accomplissent entièrement leur évolution dans les tissus formateurs et ils viennent à peu près exclusivement de la moelle osseuse. Cette rénovation est beaucoup plus active après les hémorragies et c'est dans ces conditions qu'on peut l'étudier avec le plus de facilité. Le nombre des globules rouges dans le sang se relève avant l'hémoglobine, d'où l'abaissement de la valeur globulaire pendant la première phase de la régénération. L'organisme donne d'abord au sang de jeunes globules rouges, relativement pauvres en hémoglobine qu'il possède en réserve dans sa moelle osseuse. Il les livre à la circulation générale en même temps qu'il multiplie les globules rouges nucléés et les formes mères lymphoïdes. La multiplication cellulaire, ici, comme chez les vertébrés inférieurs, est donc à la base de la régénération du sang ; elle constitue le phénomène primitif et s'accomplit entièrement dans la moelle. Pendant que les globules rouges nucléés qu'elle tient en réserve hâtent leur évolution, les formes jeunes des hématies se multiplient activement par mitose; la multiplication existe aux différents stades de l'évolution de l'hématie nucléée ; elle s'arrête lorsque le noyau a pris l'aspect condensé qu'il présente dans les normoblastes, aspect qui correspond au début de la nécrose. A celle-ci succède la dissolution qui aboutit à la disparition du noyau et à la transformation de l'hématie en une hématie définitive.

Dans certains cas exceptionnels, l'effort réparateur n'est pas limité à la moelle des os. Des foyers de globules rouges apparaissent dans la rate, comme au cours de la vie fœtale ; ils peuvent même, bien qu'assez rarement, apparaître en des points divers du tissu conjonctif (1). Mais dans l'immense majorité des cas, chez l'homme, c'est la moelle osseuse (2) qui, à peu près seule, fait les frais de la réparation.

(1) H. Dominici. Ilots périvasculaires de l'épiploon des fœtus nés avant terme, *Soc. de Biologie*, 29 juillet 1899, t. LI, p. 720. — Id. Sur la transformation myéloïde, *Soc. de Biologie*, 10 novembre 1900, t. LII, p. 949. — Id. Sur l'histologie de la rate, etc. *Archives de méd. exp.*, XII, 1900, p. 733, XIII, 1901, p. 1 et p. 473 et XIIIe Congrès int. de médecine, Paris, 1900 — Id. Etudes sur le tissu conjonctif et les organes hématopoïétiques des mammifères, *Archives d'anatomie microscopique*, XVII, décembre 1920, p. 1.

(2) Voir l'article de H. Roger. *La moelle osseuse*, p. 93 du même tome.

HÉMOGLOBINE ET SES DÉRIVÉS

Par René FABRE

Docteur es-sciences physiques.

Ce qui caractérise avant tout le globule rouge (1), tant au point de vue physique qu'au point de vue physiologique, c'est la présence d'hémoglobine. Les hématies contiennent en effet deux substances pigmentaires, l'hémoglobine et l'oxyhémoglobine, celle-ci provenant de la fixation d'oxygène sur la première. Cet oxygène ainsi fixé, est, *in vivo*, très labile, et cède aux moindres affinités tissulaires, ce qui explique le rôle prépondérant de l'hémoglobine au point de vue biologique La fonction respiratoire lui est intimement liée, et l'on voit tout l'intérêt que présente une connaissance approfondie de la nature et du rôle de ce pigment.

Dans le sang de l'homme et de tous les Vertébrés, sauf l'Amphioxus, l'hémoglobine est exclusivement localisée dans les globules rouges, et on ne la trouve pas à l'état de dissolution dans le sang circulant. L'hémoglobine se rencontre aussi chez un certain nombre d'Invertébrés appartenant à des groupes zoologiques très divers (Arthropodes, Mollusques, etc..), mais en général, dans le sang des Mollusques et des Crustacés, il existe un pigment différent, l'hémocyanine (2), que l'on considère comme servant aux mêmes fins physiologiques que l'hémoglobine. L'hémocyanine contient du cuivre comme l'hémoglobine contient du fer, mais L. Fredericq (3), estime que ni les propriétés chimiques, ni les propriétés physiologiques de ces pigments ne présentent un caractère suffisamment étroit de parenté pour autoriser une telle généralisation. Le cuivre et le fer sont en effet différemment liés à la molécule organique; le pouvoir absorbant de l'hémoglobine pour l'oxygène est quatre fois plus élevé que celui de l'hémocyanine, et, enfin, tandis que l'hémoglobine est presque constamment fixée sur les hématies, l'hémocyanine est simplement dissoute dans le plasma.

(1) Voir dans ce traité l'article de J. Jolly. Les hématies, p. 1 du même Tome.

(2) Voir l'article de L. Cuénot. *Les albuminoïdes respiratoires chez les Invertébrés*, p. 75 du même Tome.

(3) *Bull. Ac. roy. Belgique* (2), t. XLVI, n° 11, 1878.

L'état sous lequel l'hémoglobine et l'oxyhémoglobine sont contenues dans les globules rouges a fait l'objet de bien des discussions. La solubilité de l'oxyhémoglobine dans l'eau est trop faible pour que l'eau des hématies soit suffisante pour maintenir dissoute la quantité de pigment existant dans ces éléments, mais il semble cependant logique d'admettre que l'oxyhémoglobine existe dans les globules rouges en solution sursaturée, pour la majeure partie à l'état libre, une faible proportion existant sous forme d'hémoglobine alcaline, en raison des propriétés acides de ce pigment.

Les rapports entre l'hémoglobine et l'oxyhémoglobine sont extrêmement étroits, et l'étude de ces deux pigments peut être poursuivie parallèlement; ces substances appartiennent au groupe des chromoprotéides, susceptibles de se dédoubler en un protide, la globine, et en un groupement prosthétique ferrugineux qui est respectivement l'hématine dans le cas de l'oxyhémoglobine, et l'hémochromogène dans celui de l'hémoglobine. L'hémochromogène paraît être à l'hématine ce que l'hémoglobine est à l'oxyhémoglobine. Toutefois si l'hémochromogène est la copule respiratoire de l'hémoglobine, l'hématine ne semble pas jouer le même rôle dans la molécule de l'oxyhémoglobine, étant donnée la fixation plus énergique de l'oxygène sur l'hématine que sur ce dernier pigment. Par hydrolyse, on constate que la globine est de beaucoup la plus importante comme masse (95 o/o), tandis que le pigment ferrugineux ne correspond qu'à 4 à 5 o/o de la substance mise en œuvre. Mais la grande affinité de combinaison de l'hémochromogène pour l'oxygène, de même que pour l'oxyde de carbone, d'ailleurs, permet d'attribuer à ce petit noyau coloré la fonction respiratoire de l'hémoglobine.

A la suite d'analyses d'hémoglobines de nombreuses espèces animales, on s'accorde à reconnaître qu'à chaque espèce correspond un pigment spécial, mais l'hématine est identique quelle que soit l'oxyhémoglobine génératrice, les différences ne portant que sur la molécule protidique, la globine. Celle-ci a longtemps été considérée comme une histone, mais la présence dans ses produits d'hydrolyse de 20 o/o seulement d'acides diaminés va à l'encontre de cette opinion; de plus son principal acide diaminé est l'histidine et non l'arginine. Il y a tout lieu de penser que l'histidine, dans la composition de laquelle existe un noyau glyoxalique, dérive des acides nucléiniques et de leurs produits d'hydrolyse, les bases puriques.

Quant à l'hématine, de formule $C^{34}H^{34}N^{4}O^{5}Fe$, les acides forts, lui font perdre son atome de fer, et la transforment en hématoporphyrine; celle-ci conduit par réduction énergique à l'hémopyrrol, mélange de pyrrols tri- et tétra-substitués, dont l'étude a fait l'objet de nombreux travaux permettant de fixer l'étroite parenté de l'hémoglobine et de la chlorophylle. Celle-ci, en effet, peut, par action réductrice profonde, donner des dérivés pyrroliques identiques à ceux que l'on obtient dans la réduction de l'hématine.

Pour fixer la filiation de ces dérivés, on peut se reporter au tableau suivant :

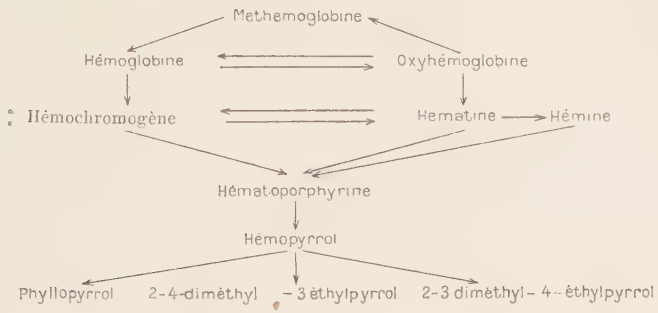

Fig. 1.

La nature même de l'hémoglobine permet d'en étudier l'origine, quoique l'on soit assez mal fixé à ce sujet. La globine, dont les produits d'hydrolyse sont identiques à ceux des autres protides, a certainement une origine similaire à ceux-ci. Dans l'hématine, d'autre part, se trouve un élément typique, le fer, qui a une origine exogène alimentaire. Cet élément est lié à des noyaux pyrroliques que l'on rencontre, en faible proportion, dans les produits d'hydrolyse des protides (proline, acide pyrrolidine carbonique); mais ces noyaux existent en abondance dans les végétaux chlorophylliens qui sont à la base de notre nourriture. Nous ignorons d'ailleurs le mode de copulation du fer avec ces molécules, et nous savons seulement que le foie et la rate jouent un rôle essentiel dans l'hématopoièse.

L'oxyhémoglobine est facilement préparée à l'état cristallisé par le procédé classique de Hoppe-Seyler, en partant du sang de certains animaux, tel que le cheval, mais si l'on veut avoir un produit d'une grande pureté, il est nécessaire de prendre de minutieuses précautions pour éviter la formation de méthémoglobine, qui souille la plupart des échantillons commerciaux d'oxyhémoglobine. Il convient d'opérer les cristallisations à — 5°, — 10°, et la dessiccation très rapidement dans un vide très poussé, sur de la ponce phosphorique.

L'analyse élémentaire de l'oxyhémoglobine permet d'y déceler six éléments : C,H,O,N,S,Fe. La remarquable constance du taux du fer (0,33 o/o) dans l'oxyhémoglobine de diverses provenances permet de penser que ce pigment ne contient qu'un seul atome de fer. Il est facile dès lors de déduire de l'analyse centésimale une valeur minima de la grandeur moléculaire, qui concorde d'ailleurs avec les résultats fournis par la détermination de la pression osmotique des solutions d'oxyhémoglobine pure. On attribue par exemple à l'oxyhémoglobine de chien la formule :

$$C^{758}H^{1203}O^{218}N^{195}S^{3}Fe,$$

de poids moléculaire : 166.669.

Les solutions d'oxyhémoglobine cristallisée présentent une coloration variant avec la concentration du jaune au rouge vif; elles sont transparentes en liqueur convenablement diluée, et l'étude de leur spectre d'absorption a été faite non seulement au point de vue qualitatif, par simple examen du spectre, mais aussi quantitativement, à l'aide du spectrophotomètre. Le spectre des solutions d'oxyhémoglobine est tout à fait caractéristique : il présente deux bandes d'absorption distinctes entre les raies D et E du spectre solaire, et l'on observe simultanément à droite de la raie G une absorption complète du violet, propriété commune à tous les pigments dérivés de l'oxyhémoglobine. A chaque dilution, d'ailleurs, correspond une absorption différente qui se traduit par un étalement plus ou moins considérable des bandes. C'est le spectrophotomètre seul qui peut fournir des données précises sur l'emplacement exact des maxima d'absorption, et l'examen spectrophotométrique de solutions d'oxyhémoglobine a fait l'objet de nombreux travaux avec des appareils de modèles très variés qui ont donné des résultats concordants, situant les maxima de la courbe d'absorption à λ : 5.769 U. Å. et 5.404 U. Å. Ces recherches sont complétées par l'étude de l'absorption ultra-violette. L'oxyhémoglobine absorbe en effet les rayons ultra-violets; or ceux-ci exercent une action nocive sur les cellules et les diastases, et il est permis de penser que le pigment sanguin joue un rôle protecteur à la périphérie.

L'étude photométrique des spectres d'absorption établit l'identité au point de vue optique des dissolutions de pigment pur et des dilutions de sang provenant d'une même espèce animale.

De même que, *in vivo*, la propriété fondamentale au point de vue physiologique, de l'oxyhémoglobine, est sa réduction facile en hémoglobine, ou « hémoglobine réduite », comme on l'appelle improprement, de même sa caractérisation spectroscopique est surtout basée sur sa facile transformation en hémoglobine, dont le spectre est bien différent de celui de l'oxyhémoglobine.

Les deux bandes de l'oxyhémoglobine se résolvent en une seule, la bande de Stokes, sous l'influence des réducteurs, tels que l'hydrosulfite ou le sulfhydrate d'ammoniaque, et le maximum de cette bande se place à λ : 5.600 U. Å. Cette propriété est d'un grand intérêt au point de vue de l'identification du pigment sanguin; la technique spectrophotométrique est d'ailleurs non seulement susceptible de fournir des résultats qualitatifs, mais aussi de permettre le dosage de l'hémoglobine et de l'oxyhémoglobine dans des solutions de compositions complexes. La détermination précise du spectre d'absorption de ce pigment est donc du plus haut intérêt pour le physiologiste, et cette méthode se répand de plus en plus dans les laboratoires de biologie.

Un point capital de l'étude de l'oxyhémoglobine est donc l'examen de sa transformation en hémoglobine, c'est-à-dire de la dissociation de l'oxyhémoglobine, qui est justiciable des lois ordinaires des équilibres chimiques.

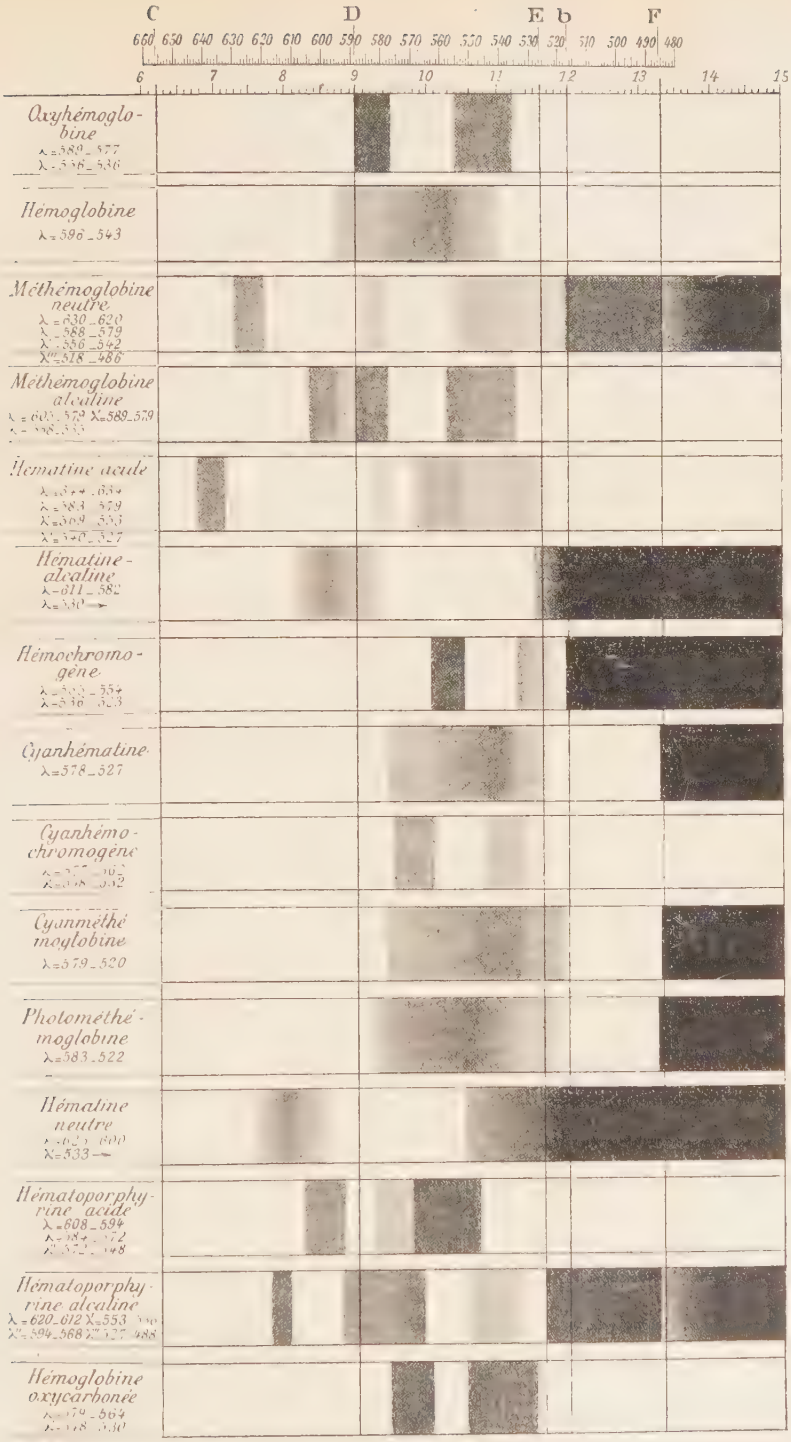

Fig. 2. — Caractères spectroscopiques de la matière colorante du sang et de ses dérivés (d'après E. Ziemke et Fr. Müller).

En effet, l'hémoglobine se combine partiellement ou en totalité avec l'oxygène suivant la tension de ce gaz dans l'atmosphère qui se trouve à son contact. C'est, en dernière analyse, la loi d'action de masse qui régit les réactions réversibles se produisant entre l'hémoglobine et l'oxygène, et les travaux de ces dernières années ont apporté des précisions fort précieuses à la solution de ce problème. En particulier, on a tracé la courbe de saturation de l'hémoglobine donnant la quantité d'oxyhémoglobine o/o de la masse du pigment sanguin pour les tensions d'oxygène comprises entre o et 160 millimètres de mercure, cette dernière pression représentant la tension de l'oxygène dans l'air. Les résultats obtenus montrent par exemple que sous 20 millimètres, l'équilibre s'établit pour 71,5 o/o d'oxy-

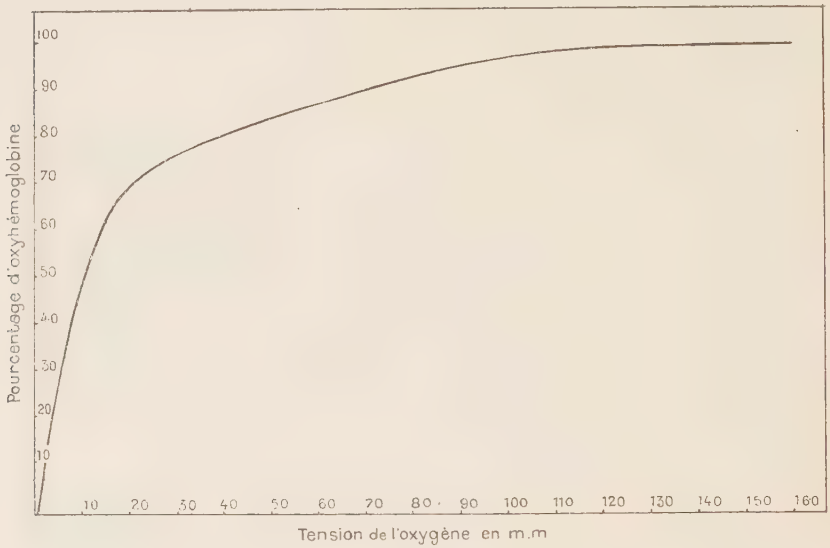

Fig. 3. — Courbe de saturation de l'hémoglobine donnant la quantité d'oxyhémoglobine o/o de la masse totale du pigment sanguin.

hémoglobine et 28,5 o/o d'hémoglobine, tandis que à 160 millimètres, 95,6 o/o d'hémoglobine sont à l'état d'oxyhémoglobine. Ces chiffres s'inscrivent sur une courbe qui est une hyperbole équilatère, et qui représente la courbe de saturation de l'hémoglobine (Fig. 3).

Mais un grand nombre de facteurs interviennent, en réalité, dans la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine ; J. Barcroft et ses élèves (1) ont poursuivi l'étude systématique de l'influence de divers facteurs, température, électrolytes, alcalis, acides, sur la formation de l'oxyhémoglobine et en ont établi la très grande importance. L'influence de la température est considérable : sous une tension d'oxygène de 15 millimètres de mercure,

(1) *Journ. of Phys.*, t. XXXIX, p. 118-148 et p. 411-428, 1909.

à 14°, il y a 95 o/o d'oxyhémoglobine formée, et à 38°,37 o/o seulement. L'alcalinité favorise l'oxygénation de l'hémoglobine, et d'autre part, pour produire un degré donné de saturation en oxygène, pour une pression déterminée de CO^2, la concentration d'oxygène doit être deux fois plus élevée que celle qui aurait suffi en l'absence d'acide carbonique. L'influence favorisante des sels ($NaCl$, $CaCl^2$, CO^3NaH, PO^4Na^2H) est remarquable, surtout celle des composés à réaction alcaline. Les globules interviennent donc dans les rapports de l'hémoglobine de l'oxygène non par effet de surface, mais en vertu de ce fait qu'ils contiennent des sels minéraux différents de ceux du milieu qui les entourent.

Tous ces facteurs ont une influence déterminée sur la forme de la courbe de saturation de l'hémoglobine ; on conçoit donc que celle-ci ne soit pas exactement une hyperbole équilatère semblable à celle qui régit l'état d'équilibre entre l'oxygène et l'hémoglobine *in vitro*. CO^2 et en général les acides changent la valeur de la constante d'équilibre, et les sels neutres ou les alcalis modifient le degré d'agrégation des molécules.

Si, au point de vue physiologique, l'histoire de l'hémoglobine est dominée par les caractères d'équilibre de l'équation réversible : $Hb + O^2 \rightleftarrows HbO^2$, il est bon de rappeler que d'autres gaz peuvent jouer le même rôle que l'oxygène, et l'oxyde de carbone, en particulier, possède une affinité remarquable pour l'hémoglobine. Etant donné l'importance d'un tel fait au point de vue toxicologique, on conçoit que parallèlement à l'établissement de la courbe de dissociation de ($Hb + O^2$), les physiologistes de l'école anglaise aient étudié de même la réaction ($Hb + CO \rightleftarrows HbCO$). C'est à Claude Bernard que l'on doit la mise en évidence de la formation de $HbCO$ à partir de l'hémoglobine et de l'oxyde de carbone, mais en raison de la grande stabilité de la carboxyhémoglobine, il a fallu les expériences très précises de C. G. Douglas et J. S. Haldane (1) pour démontrer l'exactitude de la réversibilité de la réaction. Ces auteurs, opérant sur des sangs d'homme ou de souris, ont obtenu des courbes d'absorption ayant le même aspect que les courbes se rapportant à l'oxyhémoglobine. La seule différence réside dans le fait que pour obtenir une saturation déterminée de l'hémoglobine il faut 200 à 300 fois moins d'oxyde de carbone que d'oxygène. L'anhydride carbonique influence la courbe d'absorption de même qu'elle influence celle de l'oxyhémoglobine, c'est-à-dire que tout se passe comme si la teneur réelle en CO était abaissée du fait de la présence de l'anhydride carbonique.

D'autre part, l'oxyde de carbone déplace l'oxygène de l'oxyhémoglobine, et, inversement, l'oxygène déplace l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine, et cette réaction réversible s'exprime par la relation : $HbO^2 + CO \rightleftarrows HbCO + O^2$. L'hémoglobine des hématies mise en contact de ($O^2 + CO$) se combine aux deux gaz en proportions définies par leur

(1) *Journ. of Phys.*, t. XLIV, p. 275-304, 1912.

tension respective dans le mélange, et l'équilibre est régi par la loi d'action de masse. La courbe n'est influencée ni par la présence de sels, ni par celle de l'anhydride carbonique : elle est applicable au sang aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, et les constantes d'équilibres varient suivant les espèces animales. Signalons la part fort importante prise dans la résolution de cette question par M. Nicloux, qui vient de réunir en un ouvrage très intéressant l'étude chimico-biologique de l'intoxication oxycarbonée (1).

On voit toute l'importance de ces recherches et les lois de la chimie physique semblent présider d'une façon rigoureuse à ces faits qui éclairent d'un jour nouveau la physiologie de la respiration.

On a longtemps donné une explication insuffisante à la transformation que l'on observe si fréquemment de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine, et pourtant la connaissance du mécanisme de cette action est susceptible de renseigner sur le rôle du fer dans le pigment sanguin. On sait que les réactifs les plus divers, minéraux ou organiques, acides ou alcalins, oxydants ou réducteurs, transforment l'oxyhémoglobine en méthémoglobine. La méthémoglobine peut être obtenue cristallisée, et ses solutions présentent un spectre différent selon qu'on les examine en liqueur acide ou alcaline. Le spectre de la méthémoglobine acide, en particulier, présente quatre bandes, dont l'une qui a son centre à 6.330 U. Å., est la plus caractéristique. Deux autres correspondent à peu près exactement à celles de l'oxyhémoglobine, et, enfin, une dernière ($\lambda = 5.000$ U. Å.) est très large et n'est visible qu'en solution étendue. En solution alcaline, la bande de λ : 6.330 U. Å. disparaît ainsi que la large bande (λ : 5.000 U. Å.).

On admettait généralement, jusqu'en 1925, que la méthémoglobine renfermait autant d'oxygène que l'oxyhémoglobine, mais cet oxygène serait combiné différemment. La méthémoglobine était dès lors considérée comme un isomère de l'oxyhémoglobine, dans lequel les deux atomes d'oxygène labiles et actifs du pigment normal étaient substitués dans la méthémoglobine de façon à devenir stables et inactifs.

L'oxygène de la méthémoglobine n'est pas libérable dans le vide, et Buckmeister (2) avait montré en 1914 que la méthémoglobine ne contient pas autant d'oxygène aisément dissociable que l'oxyhémoglobine. Pour déterminer d'une façon définitive la teneur en oxygène de la méthémoglobine, M. Nicloux et J. Roche ont opéré de la façon suivante (3) : Sur un échantillon de méthémoglobine, ils ont fait agir un réducteur (hydrosulfite) en quantité insuffisante pour produire la réduction complète de ce pigment. On enlève ainsi à la méthémoglobine une proportion déterminée d'oxygène, en même temps qu'une partie du pigment se

(1) L'oxyde de carbone et l'intoxication oxycarbonée ; étude chimico-biologique, (chez Masson et Cie, éditeurs. 1925).

(2) *Journ. of Phys.*, 48. Proceed, XXII, XXIII, 1914.

(3) *C. R. Ac. Sc.*, t. CLXXX, p. 1968, 1925.

transforme en hémoglobine. Celle-ci est alors mise en contact avec de l'oxyde de carbone pur, et l'on détermine la quantité d'oxyde de carbone fixé, qui serait évidemment le volume d'oxygène fixé. On trouve, aux erreurs d'expérience près, un volume d'oxyde de carbone double de celui de l'oxygène enlevé par l'action réductrice précédente. L'hémoglobine formée aux dépens de la méthémoglobine, par soustraction d'un volume (a) d'oxygène régénère de l'oxyhémoglobine renfermant ($2a$) d'oxygène. La méthémoglobine renferme donc la moitié de l'oxygène de l'oxyhémoglobine. De récentes expériences de ces mêmes auteurs, ainsi que de V. Balthazard et M. Philippe, confirment ce résultat et apportent une solution à ce problème qui préoccupa de nombreux chimistes depuis 50 ans (1).

La méthémoglobine est inapte à remplir la fonction respiratoire qui est la caractéristique de l'oxyhémoglobine. Toutefois on a vu que, *in vitro*, certains réducteurs peuvent ramener la méthémoglobine à l'état d'hémoglobine capable de fixer à nouveau l'oxygène, et il est à supposer que l'organisme réagit à l'intoxication méthémoglobinique par un processus de régénération similaire de l'hémoglobine.

La relation entre la méthémoglobine et l'oxyhémoglobine, représentée par $Hb\begin{matrix} O \\ | \\ O \end{matrix}$ et $Hb\begin{matrix} OH \\ \\ OH \end{matrix}$ doit être dès lors rejetée. J. B. Connant et F. Fischer (2) admettent que la méthémoglobine serait un ferricomposé, tandis que l'hémoglobine et l'oxyhémoglobine sont des ferrocomposés, et que, dans les relations entre la méthémoglobine et l'hémoglobine, il y a changement de la valence de l'atome du fer tandis que dans les rapports de l'hémoglobine et de l'oxyhémoglobine, il y a fixation d'oxygène.

A côté de cette fonction respiratoire de l'hémoglobine, il convient de signaler le rôle très important que joue cette substance dans la régulation acido-basique du sang. On sait que le sang possède un pouvoir tampon très puissant qui amortit toute variation brusque du pH du milieu interne. Ce pouvoir est dévolu d'une part aux tampons minéraux (CO^2, CO^3NaH), et d'autre part aux protides et plus spécialement à l'hémoglobine. L'hémoglobine joue un rôle essentiel que démontrent les expériences de D. Van Slyke, A. B. Hastings et J. M. Neill (3), sur l'absorption comparée de l'anhydride carbonique par le sang et par le plasma. Si l'on trace les courbes d'absorption de l'anhydride carbonique par le sang total et par le plasma, on constate que la réserve alcaline est beaucoup plus considérable dans le premier cas que dans le second. Tout se passe comme si le plasma sanguin était mieux outillé pour maintenir son pH constant quand il peut faire appel au concours des globules rouges, que lorsqu'il en est privé. Quand le sang se trouve dans des conditions physiologiques

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 991, 1925.
(2) *Journ. Biol. Chem.*, t. LXII, p. 595-622, 1925.
(3) *Journ. Biol. Chem.*, t. LIV, p. 481, 1922.

normales de pression carbonique, 25 o/o de son pouvoir tampon sont fournis par le plasma et 75 o/o par les globules (fig. 4).

Le mécanisme du phénomène a été élucidé par D. Van Slyke. Lorsqu'on augmente la concentration en CO^2 du sang, une partie de cet acide diffuse dans les globules et y produit une élévation de la concentration en ions hydrogène. Or l'acidité du milieu diminue l'affinité des protides pour les cations. L'hémoglobine, parmi tous les protides, se distingue par son pouvoir acide assez énergique, surtout à l'état d'oxyhémoglobine ; l'hémoglobine est donc une réserve de bases particulièrement riches ; elle en abandonne, puisque le *p*H s'abaisse, et l'anhydride carbonique les neutralise en partie. Le reste fait appel aux ions Cl du plasma ; le transfert d'ions Cl du plasma vers les globules augmente le taux des chlorures des hématies. Les ions basiques libérés dans le plasma du fait de ce transfert constituent le supplément important de réserve alcaline dont la provenance est ainsi expliquée. En résumé le facteur protidique de régulation neutralisatrice est constitué pour la majeure partie par les hémoglobinates ; la réduction et l'oxydation de l'hémoglobine qui modifient la force de la fonction acide font varier l'importance de la réserve en bases.

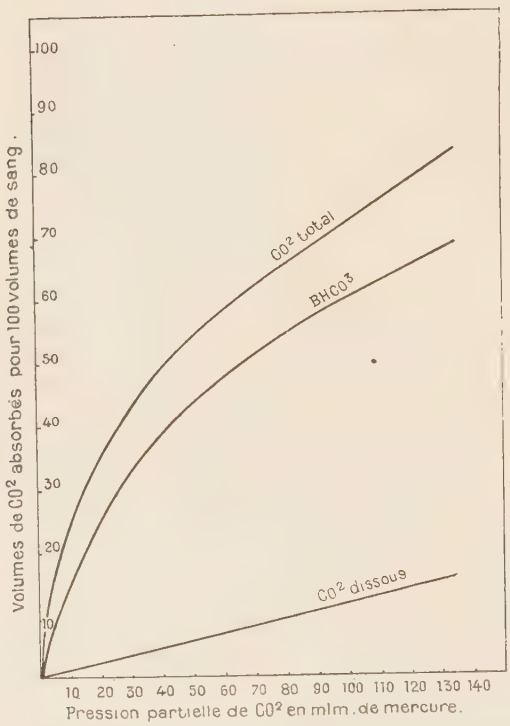

Fig. 4. — Courbe de dissociation et de fixation de l'acide corbonique du sang humain défibriné.

Enfin il est intéressant de signaler la fonction peroxydasique de l'hémoglobine, mise en évidence par M. Moitessier, Wolff et Stoecklin (1). L'oxyhémoglobine est en effet capable de produire en présence d'eau oxygénée toutes les réactions des peroxydases par suite probablement de l'action de l'atome de fer qu'elle contient. Cette propriété est d'ailleurs commune à la carboxyhémoglobine, à la méthémoglobine et à l'hémoglobine cyanhydrique. On sait qu'elle est mise à profit pour la recherche du

(1) *Bull. Soc. Biol.*, t. LVII, p. 373, 1905.

sang et de l'hémoglobine dans les liquides biologiques par les méthodes de Weber ou de Meyer.

Le rôle de l'hémoglobine apparaît donc comme fort complexe et très important, et le dosage de ce pigment est pratiqué fréquemment pour la résolution de nombreux cas de physiologie ou de pathologie. Diverses méthodes ont été proposées, dont certaines, assez imprécises, sont pourtant couramment utilisées en clinique. Au moyen de l'hématospectroscope de Hénocque, par exemple, on fait varier l'épaisseur de la couche de sang examinée de façon à observer une position pour laquelle les deux bandes de l'oxyhémoglobine sont également obscures. Le procédé chromométrique de Tallquist fixe la teneur en hémoglobine du sang, suivant sa coloration. Le fer faisant partie intégrante de la molécule de l'hémoglobine, on peut, connaissant le taux de fer contenu dans 100 grammes de sang, en déduire la quantité d'hémoglobine correspondante, sachant que un gramme de fer représente 263 grammes d'hémoglobine. La méthode ferrométrique de Lapicque, basée sur ce principe, donne de bons résultats.

Un microdosage molybdomanganimétrique du fer du sang a été proposé récemment par G. Fontès et L. Thivolle (1) ; il permet d'opérer sur 0,5 centimètre cube à 1 centimètre cube de sang, et fournit des indications très précieuses et d'une grande exactitude.

Enfin, nous avons signalé la méthode spectrophotométrique qui fournit des renseignements fort précis et très rapides, permettant le dosage, dans des mélanges complexes ; c'est sur son emploi qu'est basée la méthode récente de dosage de la carboxyhémoglobine de V. Balthazard (2).

Le sang normal contient 13,6 o/o d'hémoglobine, ce qui fait 700 grammes pour les 5 litres de sang circulant, chez l'adulte ; cette quantité correspond environ à 3 grammes de fer. Le sang du nouveau-né en renferme 15 à 16 o/o ; ce taux s'abaisse et devient normal le douzième jour. Les exercices physiques augmentent la quantité d'hémoglobine, mais le surmenage produit l'effet inverse. Dans l'anémie, le taux d'hémoglobine tombe à 10-11 o/o et peut atteindre d'après Hénocque, 3 o/o. Il est aussi abaissé dans les maladies infectieuses (7 o/o dans la fièvre typhoïde), et les affections chroniques cachectisantes (cancer, tuberculose).

Il est évident que plus le sang sera pauvre en hémoglobine, moins sera grande la quantité d'oxygène qu'il pourra fixer par unité de volume. Si nous appelons *capacité respiratoire maxima*, la quantité maxima d'oxygène, exprimée en centimètres cubes, qui peuvent fixer 100 centimètres cubes de sang, nous pourrons dire que la capacité respiratoire maxima,

(1) *Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. V, p. 325, 1923.
(2) *Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. VI, p. 817, 1924.

qui est normalement de 20 à 25 dans l'espèce humaine, baissera d'autant plus que l'anémie sera plus prononcée.

Or G. Fontès et L. Thivolle (1) ont démontré qu'il existe une relation constante entre la capacité respiratoire et la quantité de fer hémoglobinique renfermée dans l'unité de volume de sang. Pour un atome de fer, il y a toujours une molécule d'oxygène respiratoire, fixable sur la molécule d'hémoglobine, soit pour 56 grammes de fer, 22.400 centimètres cubes d'oxygène, ou pour 1 milligramme de fer, 0,40 centimètre cube d'oxygène.

Si n est la quantité de fer, exprimée en milligrammes que renferme un centimètre cube de sang (0,5 milligramme environ normalement), la capacité respiratoire aura pour valeur : $n \times 0{,}4 \times 100$.

L'étude des dérivés de l'hémoglobine, dont nous avons indiqué la filiation au début de cet article, a été activement poursuivie dans le but de renseigner sur la constitution chimique de ce pigment. Parmi les composés provenant de la désintégration du fragment chromophore de l'hémoglobine, nous étudierons sommairement l'hématine, l'hémochromogène, l'hématoporphyrine, et ses produits de dédoublement, en raison de l'importance physiologique que présentent ces substances.

L'hématine est la substance chromophore dont l'union avec la globine constitue l'oxyhémoglobine. On la trouve dans l'intestin, soit qu'elle préexiste dans certains aliments soit qu'elle provienne de l'action des sucs digestifs sur les pigments sanguins On la prépare par l'action sur l'oxyhémoglobine de divers acides (formique, oxalique) en présence de solvants appropriés (alcool, éther); on l'obtient à l'état cristallisé en petites aiguilles brillantes, insolubles dans l'eau, mais s'y dissolvant en présence des alcalis. Le spectre d'absorption de ses solutions est différent en milieu acide ou alcalin. En solution alcoolique acide l'hématine présente entre C et D une bande très nette variant suivant les conditions opératoires (λ : 6.250 et 6.500 U. Å.), et en liqueur alcaline, le spectre est caractérisé par une large bande à bords estompés située sur D.

Les réducteurs transforment l'hématine en hémochromogène, mais ni le vide absolu, ni l'oxyde de carbone n'enlèvent de traces d'oxygène à l'hématine. Cette propriété permet de différencier le mode de liaison de l'oxygène dans l'hématine et dans l'oxyhémoglobine, pigment dans lequel l'oxygène est beaucoup plus labile.

La distillation sèche des produits formés par l'action du zinc sur l'hématine fournit des dérivés pyrroliques connus sous le nom d'hémopyrrols, mélange de pyrrols substitués. L'oxydation chromique fournit deux acides hématiques d'origine pyrrolique. Ces faits ont permis à Willstätter de proposer une formule de l'hématine. La molécule contiendrait

(1) *Bull. Soc Chim. Biol*, t. V, p. 332, 1923.

quatre noyaux pyrroliques dont deux seraient reliés au fer trivalent par leur azote, et les fonctions acides de l'hématine seraient libres. Cette formule serait :

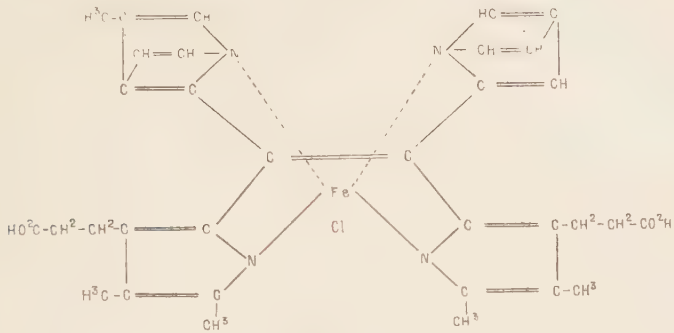

Fig. 5

Elle est intéressante à signaler, car elle est la résultante des travaux les plus complets sur la connaissance de la constitution chimique du noyau ferrique de l'hémoglobine.

A l'hématine, correspond un chlorure, XFeCl, communément dénommé *Hémine*. Celle-ci est obtenue dans la réaction de Teichmann, qui la prépara, en 1853, sous forme de lamelles douées d'un reflet bleu, par évaporation lente d'une goutte de sang additionnée d'acide acétique. Cette réaction sert fréquemment à l'identification du sang et de l'hémoglobine.

L'Hémochromogène, ou hématine réduite, constitue le fragment chromophore de l'hémoglobine. Elle se forme par réduction de l'hématine au moyen du sulfure d'ammonium, ou du mélange ammoniaque-hydrazine. C'est une poudre cristalline insoluble dans l'eau, mais soluble dans les alcalis dilués. Le spectre de l'hémochromogène est très important à connaître, car il présente, en particulier, λ : 5.653 et 5.474 U. Å., une bande sombre si nette que lorsqu'une oxyhémoglobine ne donne pas de bandes assez visibles, on peut la transformer en hémochromogène dont les bandes sont deux fois plus intenses.

L'hémochromogène fixe directement l'oxygène de l'air pour donner l'hématine. Les acides la transforment beaucoup plus facilement en hématoporphyrine que l'hématine, car la séparation du fer a lieu même en solution alcoolique et acide diluée. L'oxyde de carbone se combine directement à l'hémochromogène, et le carboxyhémochromogène est dissocié par chauffage dans un courant d'hydrogène ou par action du ferrocyanure.

L'Hématoporphyrine provient de la séparation du fer de l'hématine ou de l'hémochromogène. La disparition de cet élément entraîne la sup-

pression de la fonction respiratoire, mais l'hématoporphyrine présente des caractères très importants au point de vue de la biologie générale. Elle possède en effet une grande analogie de structure avec la phylloporphyrine retirée de la chlorophylle. Les travaux de Willstätter ont établi la différence entre le pigment de la feuille et le pigment sanguin. Elle réside surtout dans la présence de magnésium dans le premier, et de fer dans le second, alors que le support serait commun et constitué par quatre noyaux de même structure dérivés du pyrrol. Sur ces quatre noyaux pyrroliques seraient fixées des substitutions différentes.

L'hématoporphyrine existe à l'état de traces dans l'urine normale de l'homme et sa proportion s'élève notablement dans les hémorragies intestinales et dans certaines intoxications (plomb, sulfonal) ; on la rencontre alors en notable quantité dans la bile (1). Elle existe dans les glandes de Harder du rat blanc (2), où R. Fabre l'a dosée par une technique spectrophotométrique d'une grande généralité (1 gr. 25 à 1 gr. 50 $\times 10^{-5}$ par paires de glandes) (3). On la rencontre également dans les coquilles d'œufs et elle semble jouer un rôle très important dans les phénomènes de la calcification (4).

On obtient facilement l'hématoporphyrine par l'action des acides forts (acide acétique saturé d'acide bromhydrique, sur l'hématine, et Willstätter l'a préparée à l'état cristallisé sous forme d'une poudre cristalline violacée insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et les solutions alcalines ou acides de concentration convenable. Les solutions présentent un caractère de fluorescence remarquable, d'un rouge intense jusqu'à des dilutions de $\frac{1}{5 \times 10^7}$. Cette propriété peut être mise à profit pour l'identification des taches de sang et on peut atteindre une grande sensibilité (5).

Le spectre de l'hématoporphyrine en solution alcoolique présente quatre bandes dans le visible à λ : 5.010, 5.325, 5.710 et 6.210 U. Å., et dans l'ultra-violet, l'étude de l'absorption a permis à V. Henri et H. Friedli (6) de fixer les relations entre cette détermination spectrographique et la constitution chimique, car on retrouve les bandes d'absorption caractéristiques des noyaux du pyrrol.

L'hématoporphyrine possède la même composition centésimale que la bilirubine, $C^{33}H^{38}O^6N^4$, et par réduction énergique elle conduit à l'hémopyrrol.

Les solutions ont la propriété remarquable de sensibiliser les globules rouges vis-à-vis de la lumière, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. *In vitro*,

(1) René Fabre et H. Simonnet. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, p. 1026, 1925.
(2) E. Derrien. *Bull. Soc. Chim.* (4), t. XXXVI, p. 1092.
(3) *C. R. Ac. Sc.*, t. CLXXXI, p. 623, 1925.
(4) Van Leersum. *Journ. Biol. Chem.*, t. LVIII, p. 835, 1924.
(5) Ch. Dheré et J. Sobolewski. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIII, p. 511, 1911 et R. Golonsko. *Dissert.*, Zurich, 1916.
(6) *Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. VI, p. 908, 1924.

les globules, en suspension dans le sérum de Ringer, restent intacts en présence d'une solution de pigment à 2 o/oo, si on les maintient à l'obscurité ; dès qu'on les expose à la lumière, il y a hémolyse. Ce phénomène, décrit par Haussmann, a été précisé par R. Fabre et H. Simonnet qui ont établi les radiations actives pour cette photosensibilisation (1). *In vivo*, des souris blanches ayant reçu sous la peau 2 milligrammes de cette substance présentent des accidents dès qu'elles sont mises à la lumière.

Dans les vieux extravasats sanguins (2), on rencontre souvent un pigment isomère de l'hématoporphyrine, l'*Hématoïdine*, que l'on a aussi identifié à la bilirubine.

L'étude des dérivés de l'hémoglobine a permis d'apporter quelque lumière dans la question de la constitution de l'hémoglobine. Il est certain que ce problème est loin d'être résolu, mais les progrès constants effectués en Chimie biologique permettent d'apporter une utile contribution à ce chapitre si important de la physiologie de la respiration.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 1152, 1925.
(2) Voir René Piédelièvre. *Thèse de doctorat en médecine*, Paris, 1920-21, n° 562.

LES ALBUMINOÏDES RESPIRATOIRES DES INVERTÉBRÉS

Par L. CUÉNOT

Professeur de Zoologie à la Faculté des Sciences de Nancy

Les albuminoïdes respiratoires sont des substances protéiques colorées, cristallisables, qui ont la propriété de former avec l'oxygène, au niveau des organes respiratoires, une combinaison instable ; ce sont des transporteurs d'oxygène capables de fixer une quantité de ce gaz bien supérieure à celle qui peut se dissoudre dans un volume équivalent de plasma ; la combinaison oxy est toujours colorée d'une façon beaucoup plus intense que l'albuminoïde réduit.

On connaît jusqu'ici quatre familles d'albuminoïdes respiratoires : 1° la plus répandue est celle des *hémoglobines*, rouge-cerise à l'état d'oxyhémoglobine, rouge sombre à l'état réduit ; 2° les *chlorocruorines*, vert pré à l'état oxy, vert pâle à l'état réduit ; 3° les *hémérythrines*, rouge brun chocolat au maximum d'oxydation, jaune clair à l'état réduit ; 4° les *hémocyanines*, bleu plus ou moins foncé sous la forme oxyhémocyanine, à peine bleuâtres sous la forme réduite. Les trois premières renferment du fer dans leur molécule, la quatrième du cuivre. Les chlorocruorines et les hémocyanines sont toujours dissoutes dans le plasma, les hémérythrines toujours renfermées dans des cellules flottantes ou *hématies* ; les hémoglobines sont tantôt dissoutes dans le plasma, tantôt incluses dans des hématies. On peut rencontrer aussi les hémoglobines et les hémérythrines dans certains tissus, imprégnant des muscles (pharynx des Mollusques), le cerveau ou le cordon nerveux des Némertes, des Aphroditiens, des Glycères, une bande conjonctive sur l'intestin du Siponcle, etc.

Hémoglobines. — Chez les Invertébrés, les hémoglobines (nom donné par Hoppe-Seyler, 1862), qui présentent des bandes d'absorption légèrement différentes suivant les espèces, se rencontrent chez des espèces isolées ou des familles dont voici la liste :

1° A l'état dissous dans le plasma de l'appareil vasculaire : la majorité des Annélides Chétopodes (le liquide vasculaire est incolore chez les Phyllodociens, Aphroditiens, Syllidiens et Chétoptériens parmi les Polychètes, chez les Enchytræides et la Branchiobdelle parmi les Oligochètes).

A l'état dissous dans le liquide de la cavité générale : Sangsues Gnathobdelles, Planorbes, larves de la plupart des espèces de Chironomes, divers Crustacés (*Apus*, Branchipes, plusieurs Daphnies).

2° Renfermées dans des hématies, comparables à celles des Vertébrés : appareil vasculaire de quelques Némertes (Amphiporides, *Euborlasia Elisabethæ*), des *Phoronis*, appareil ambulacraire d'*Ophiactis virens*, liquide cœlomique et ambulacraire de quelques Holothuries (*Trochostoma Thomsoni*, espèces de *Cucumaria*, de *Thyone*, de *Caudina*) ; cavité générale des Néoméniens, de quelques Lamellibranches (plusieurs espèces d'*Arca*, *Pectunculus cor*, *Solen legumen*, espèces de *Tellina*, etc.), de quelques Echiuriens (*Bonellia minor*, trois espèces de *Thalassema*, *Hamingia arctica*), de divers Annélides Polychètes (Capitelliens, Glycériens, *Travisia Forbesi*, *Terebella lapidaria* et *Polycirrus hematodes*).

Les hématies sont des cellules plates, nucléées, très élastiques, ovalaires ou circulaires, de 16 à 40 μ de diamètre (100 μ chez *Goniada*) ; le stroma imbibé d'hémoglobine renferme aussi de petits granules jaunes qui sont sans doute des produits d'excrétion. Les hématies de *Notomastus Benedeni* sont si riches en matière colorante qu'elles paraissent rougeâtres au microscope et non pas jaunes comme les globules de Vertébrés ; celles de *Dasybranchus caducus* donnent au liquide cœlomique un rouge tellement foncé qu'il en est presque noirâtre comme du sang extravasé. Les hématies de l'*Ophiactis virens*, petit Ophiure de la Méditerranée, rappellent tout à fait celles des Mammifères par leur contour circulaire et l'*absence de noyau* ; c'est un cas singulier de convergence cellulaire. Chez les Holothuries, il y a de grandes variations individuelles dans le nombre des hématies : une *Cucumaria* aura un liquide cœlomique rouge, tandis que celui d'un autre individu sera à peine jaunâtre, par suite d'une diminution considérable dans le nombre des globules.

Les sangs hémoglobiques des Invertébrés ont pour l'oxygène un pouvoir absorbant assez faible : Winterstein donne le chiffre de 2 cmc. 5 à 3 d'oxygène pour 100 cmc. du liquide cœlomique de *Glycera siphonostoma* (hématies) ; Dhéré, 1 cmc., 92 à 2,24 (calculé, mais non déterminé directement) pour celui de *Planorbis corneus* (hémoglobine dissoute dans le plasma cavitaire) ; rappelons, à titre de comparaison, que 100 cmc. d'eau de mer, à 20°, dissolvent environ 0 cmc., 54 d'oxygène et que le sang humain en fixe 26 cmc.

Chlorocruorines. — La chlorocruorine (nom donné par Ray Lankester, 1869) colore en vert l'appareil circulatoire de la plupart des Sabelliens et des Serpuliens, et de quelques Annélides errants (Palmyrien *Chrysopetalum fragile* et divers Chlorémiens). C'est une substance forte-

ment dichroïque, qui donne une notable absorption aux deux extrémités du spectre et deux bandes comme l'hémoglobine, mais déplacées vers le rouge : l'une avant D, l'autre plus faible entre D et E; sa constitution est certainement voisine de celle des hémoglobines, car on peut préparer une porphyrine fluorescente avec la chlorocruorine comme avec l'hémoglobine.

Hémérythrines. — L'hémérythrine (nom donné par Krukenberg, 1880) se rencontre dans tout le groupe des Sipunculiens, constamment renfermée dans de nombreuses hématies plates, de 10 à 16 μ de diamètre, qui se trouvent dans le liquide cavitaire et l'appareil vasculaire très simple. Il est possible qu'il y ait aussi de l'hémérythrine chez la Lingule, dont le liquide cavitaire est coloré en rose violacé par des hématies de 20 à 25 μ ; enfin, d'après Benham et Romieu, l'appareil circulatoire d'un Annélide, *Magelona papillicornis*, est bourré d'hématies minuscules (2 μ de diamètre), sphériques, *sans noyau*, qui seraient chargées d'hémérythrine.

Cet albuminoïde ne donne pas de bandes au spectroscope et renferme une quantité notable de fer (1,5 o/o environ, soit cinq fois plus de fer que les hémoglobines en général). Malgré l'intensité de sa coloration au contact de l'oxygène, il n'absorbe cependant qu'une quantité assez faible de ce gaz : 1,9 à 2 cmc , 4 pour 100 cmc. de liquide cœlomique (*Sipunculus nudus*) oxydé au maximum *in vitro* (teinte brun chocolat) ; à l'intérieur du Siponcle, la teinte ne dépasse pas le rose.

Hémocyanines. — Les hémocyanines (nom donné par L. Fredericq, 1878) se rencontrent dans le liquide cavitaire de deux groupes, Mollusques et Arthropodes, mais pas chez tous ; elles manquent constamment chez les Arthropodes trachéates, tels que les Insectes, qui ont un mode de respiration profondément différent de celui des formes à branchies et à poumons. On les connaît chez les Céphalopodes, chez beaucoup de Gastropodes appartenant aux groupes les plus variés, les uns marins (*Haliotis*, *Cassidaria*, *Tritonium*, *Murex*, *Capulus*, *Scaphander*), les autres d'eau douce (Paludines, *Limnea*) ou bien terrestres (*Cyclostoma*, *Arion*, *Limax*, Hélices), chez divers Lamellibranches (*Meretrix*, *Tapes*, *Cardium*, *Dreissensia*). Parmi les Arthropodes, on peut citer beaucoup de Crustacés supérieurs (Homard, Langouste, Ecrevisse, de nombreux Crabes), un Stomatopode (la Squille), des Arachnides (Limule, divers Scorpions et Araignées).

L'hémocyanine ne présente pas de bandes d'absorption, le spectre étant seulement estompé aux extrémités rouge et violette. Le pouvoir absorbant pour l'oxygène est assez faible, même chez les espèces qui possèdent des oxyhémocyanines très bleues : 100 cmc. de sang absorbent de 1 cmc. 2 d'oxygène (*Helix*) à 5 cmc. (Poulpe) ; *in vivo*, l'hémocyanine est oxydée seulement d'une façon partielle, mais suffisante cependant pour que, chez un Céphalopode vivant, on remarque une forte différence de teinte entre le sang incolore qui entre dans la branchie et le sang bleu qui en sort. Il existe certainement une série d'hémocyanines cuivriques

plus ou moins bleues, dont les derniers termes sont à peu près incolores.

On peut se demander si la présence d'un albuminoïde respiratoire, chez une espèce particulière ou dans un groupe, a un retentissement quelconque sur la physiologie des animaux ; le seul qui apparaisse est une relation grossière, d'ordre statistique, entre l'habitat et la présence d'hémoglobines ou d'hémérythrines : en effet, les Echiuriens, les Sipunculiens, les Glycères, les Capitellides, le *Solen legumen*, la Lingule, les larves de *Chironomus* (vers de vase) sont des espèces endogées qui vivent enfoncées plus ou moins profondément dans le sable ou la vase ; quelques autres, Crustacés Phyllopodes, Planorbe, Oligochètes, sont des habitants des mares ; il est permis de penser que c'est grâce à la présence de leur albuminoïde respiratoire que ces êtres ont pu adopter de tels milieux, assurément pauvres en oxygène. Mais la relation n'a nullement un caractère de nécessité, car il y a quelques formes endogées qui n'ont pas d'hémoglobine, et bien des espèces à hémoglobine ou à chlorocruorine qui ne sont pas endogées. Bien mieux, on peut trouver dans les anfractuosités d'une même pierre, draguée par 40 mètres de fond (Méditerranée), les deux types extrêmes : l'un, le Térébellien *Polycirrus pallidus*, n'a ni branchies ni appareil vasculaire et son liquide cœlomique est incolore ; l'autre, *Terebella lapidaria*, pourvu de branchies, est remarquablement riche en hémoglobine, puisqu'il en renferme à la fois dans son appareil circulatoire (dissoute), et dans ses nombreuses hématies cœlomiques.

Parfois, la présence d'hématies a nettement la signification d'une suppléance : les Glycères, les Capitelliens et le *Polycirrus hematodes*, qui sont dépourvus d'appareil circulatoire, ont des hématies cœlomiques, de même que l'*Ophiactis virens*, qui a perdu les sacs respiratoires développés chez les autres Ophiures ; mais là encore on ne saurait généraliser, puisque la *Terebella lapidaria* cumule des hématies cœlomiques et l'appareil vasculaire à sang rouge, et que d'autres *Polycirrus* sans vaisseaux n'ont qu'un liquide cœlomique incolore.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie du sujet dans Cuénot (1901) et Winterstein (1921).

Alsberg et Clark (W. M.). — The solubility of oxygen in the serum of Limulus polyphemus and in solutions of pure Limulus hæmocyanin. *Journ. biol. Chem.*, 19, 1914, p. 503.

Couvreur. — Sur le sang des Mollusques Gastéropodes marins. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 54, 1902, p. 1251.

Cuénot. — La valeur respiratoire du liquide cavitaire chez quelques Invertébrés. *Travaux des laboratoires de la Stat. zool. d'Arcachon*, année 1900-1901, p. 107.

Cuénot. — Détermination du Pectunculus de Naples qui possède des hématies à hémoglobine. *Zool. Anz.*, 25, 1902, p. 543.

Dhéré. — Quelques nouveaux documents concernant le cuivre hématique des Invertébrés et la capacité respiratoire de l'hémocyanine. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 55, 1903, p. 1161.

Dhéré. — Sur la teneur en hémoglobine du sang de Planorbe corné. *C. R. Soc. Biol.* Paris, 55, 1903, p. 1162.

Fox (Munro). — Chlorocruorin. *Proc. Cambridge phil. Soc., Biol. Sc.*, 1, 1924, p. 204.

Henze. — Zur Kenntniss des Hämocyanins. *Zeit. für phys. Chemie*, 33, 1901, p. 370 et 43, 1904, p. 644.

Kobert. — Ueber Hämocyanin nebst einigen Notizen über Hämerythrin. *Archiv f. d. ges. Physiol.*, 98, 1903, p. 411.

Redfield et Hund. — The respiratory function of the hæmocyanins. *Proc. of the Nat. Acad. of Sc. of the U. S. of America*, 11, 1925, p. 152.

Romieu. — Recherches histophysiologiques sur le sang et sur le corps cardiaque des Annélides Polychètes. *Arch. de Morphologie*, fasc. 17, 1923, 336 p.

Verne. — Hémoglobine et chlorophylle. Hypothèse de travail sur les rapports histo-biologiques des deux pigments chez les animaux et leur signification. *Bull. Soc. Zool. France*, 49, 1925, p. 526.

Vlès. — Remarques sur les propriétés spectrales de quelques hémoglobines d'Annélides. *C. R. Ac. Sc.*, Paris, 169, 1919, p. 303.

Winterstein (H.). — Die physikalisch-chemischen Erscheinungen der Atmung. *Handbuch der vergleichenden Physiologie*, Jena, Bd I, 2e Hälfte, 1921, p. 1.

PLAQUETTES SANGUINES [1]

Par Ph. PAGNIEZ

Médecin des Hôpitaux de Paris.

La plaquette sanguine est le troisième élément du sang. De longues discussions, qui ont cessé maintenant, ont eu lieu sur la réalité de son existence, mais la question de son origine et surtout celle de ses propriétés sont encore, malgré l'importance des progrès accomplis, matière à recherches et à discussions.

Désireux de donner ici un aperçu aussi exact que possible, mais nécessairement succinct de cet intéressant chapitre de physiologie sanguine, nous en laisserons de côté la partie historique (2). Toutefois on ne peut négliger de rappeler que les plaquettes, entrevues peut-être auparavant par quelques anatomistes anciens, ont été décrites sous le nom de *globulins* par Donné en 1844, qu'elles ont été retrouvées plus tard par G. Hayem qui leur donna le nom d'*hématoblastes* et décrivit l'hématoblaste nucléé des ovipares et l'hématoblaste corpusculaire des vivipares. G. Hayem fit des hématoblastes un objet d'études particulièrement poussées et mit en évidence toute une série de faits que nous aurons l'occasion de signaler au cours de cette étude. Bizzozero découvrait à son tour en 1882 le troisième élément du sang et lui donnait le nom de *plaquettes*. Le fait essentiel mis en évidence par le savant italien fut la constatation de l'élément *in vivo* dans la circulation mésentérique des petits animaux anesthésiés et dans les vaisseaux de l'aile de la chauve-souris.

Après ces travaux fondamentaux vint une longue période de confusion où, surtout semble-t-il pour des raisons d'imperfection de technique,

(1) Synonymie : Hématoblastes (Hayem) ; Globulins (Donné, Achard et Aynaud) granulations libres (Jolly). Allemand : *Blutplättchen* ; Anglais : *Blood-plates* ; Italien : *Piastrine*. Le mot plaquette a l'avantage, sans rien préjuger de la nature de l'élément, de bien exprimer sa forme et de correspondre à la terminologie étrangère.

(2) On trouvera un très bon résumé de l'historique du sujet par L. Bivet dans le volume de G. Hayem sur l'*Hématoblaste*, Paris, 1923, p. 1.

l'existence des plaquettes, ou hématoblastes, fut mise en doute et il n'y a guère plus d'une vingtaine d'années que la question a été reprise et l'existence des plaquettes définitivement établie. Les progrès considérables réalisés à partir de ce moment ont été surtout la conséquence de l'introduction dans la technique des moyens et agents anticoagulants qui en préservant de la destruction ces organites très fragiles que sont les plaquettes ont permis d'en poursuivre méthodiquement l'étude (1).

ASPECT MORPHOLOGIQUE. NOMBRE

Chez les ovipares existe un troisième élément du sang, élément nucléé plus petit que le globule rouge et qui paraît susceptible de se transformer en globule rouge, c'est l'hématoblaste de Hayem. Indépendamment de cet élément il existe aussi, d'après Achard et Aynaud, chez ces animaux un autre très petit élément qui serait analogue à celui qu'on trouve dans le sang des vivipares, et qui aurait la signification d'un globulin ou plaquette sanguine. Nous ne nous occuperons ici que du globulin ou plaquette sanguine des mammifères et avant tout de celui de l'homme.

Pour étudier cette plaquette sanguine et même dans beaucoup de cas pour simplement la voir il faut prendre certaines précautions, car c'est un élément beaucoup plus fragile que le globule rouge ou que le leucocyte et les méthodes utilisées pour ces deux éléments ne peuvent permettre de l'observer dans de bonnes conditions.

Tout processus de coagulation et même dans certains cas un simple contact avec les tissus peut détruire les plaquettes. Aussi pour réaliser une bonne observation des plaquettes faut-il recourir à un des procédés suspendant la coagulation. On peut à ce point de vue recourir à deux techniques fort différentes : l'une consiste à préserver le sang de tout contact avec les tissus et avec les corps qui se laissent « mouiller » avec le verre en particulier et pour cela le sang est recueilli dans des vases paraffinés, ou huilés, ou vaselinés. L'autre méthode utilise les divers agents anticoagulants qui ajoutés au sang dès sa sortie des vaisseaux le maintiennent liquide.

La première de ces techniques a été utilisée par Bürker, par Achard et Aynaud. Ces derniers auteurs recueillent le sang dans la veine, au moyen d'une canule paraffinée, dans un vase paraffiné. Après sédimentation on prélève avec une pipette paraffinée une goutte de plasma qui est exami-

(1) On trouvera tout ce qui concerne la bibliographie de la question des plaquettes dans les ouvrages suivants : Hayem, *loc. cit.* ; M. Aynaud, Le globulin des mammifères, *Thèse de Paris*, 1909, Steinheil ; Mouzon, Les plaquettes du sang humain, *Thèse de Paris*, 1921, éditions médicales (539 indications) ; J. Roskam, Contribution à l'étude de la Physiologie normale et pathologique du globulin (plaquette de Bizzozero), *Arch. intern. de Physiol.*, XX, 1923 ; Id., Quelques aspects nouveaux de la physiologie des globulins, *Rapport au Congrès de Liège de l'Assoc. franç. pour l'avancement des sciences*, 1924.

née en goutte pendante dans une chambre humide et au contact d'une lamelle enduite d'huile de vaseline.

Pour la méthode des anticoagulants on peut utiliser divers sels, dont les plus usités sont l'oxalate de potasse à la dose de 2 o/oo et le citrate de soude (Mosen, Le Sourd et Pagniez). Le sang incoagulable citraté ou oxalaté qu'on laisse sédimenter, ou qu'on soumet à une centrifugation de peu de durée, se divise en deux couches : une inférieure de globules rouges, une supérieure de plasma qui est jaune blanchâtre et absolument trouble. Le trouble est dû à la présence de quelques globules rouges qui n'ont pas encore sédimenté, de leucocytes et d'innombrables petits éléments qui sont les plaquettes. L'importance du trouble, la quantité formidable de plaquettes que révèle dans ce plasma l'examen microscopique donnent une bonne idée de l'importance volumétrique et numérique de ces éléments.

Par la centrifugation prolongée de ce plasma, on peut isoler les plaquettes des autres éléments du sang, leur densité plus faible les amenant au-dessus des leucocytes qui eux-mêmes surmontent les hématies. Ainsi isolées en grandes masses les plaquettes sont d'un blanc velouté et peuvent être réémulsionnées dans les solutions physiologiques, lavées, etc...

Les plaquettes sont, nous l'avons indiqué, très fragiles et le contact avec les sucs de tissus en particulier peuvent en amener facilement la destruction. Quand elles sont en suspension dans un plasma incoagulable ou quand elles sont en émulsion dans un liquide isotonique elles sont, au contraire, assez résistantes à la destruction bien que subissant encore facilement dans leur forme l'influence des agents physiques et, en particulier, des variations de température.

Par les techniques que nous venons d'indiquer quand les divers temps en ont été bien réussis, et de préférence par celle d'Achard et Aynaud en goutte pendante sur platine chauffante on est en mesure de bien observer les plaquettes. Vues au microscope dans ces conditions elles apparaissent comme de petits disques un peu ovalaires, se présentant le plus souvent par la tranche, fortement réfringents et d'une longueur de 2 à 3 μ mais pouvant atteindre les 7 μ d'une hématie. Cette forme qui correspond suivant toute vraisemblance à celle des plaquettes du sang circulant fait facilement place à des formes plus habituelles, celles de petits corps réfringents plus ou moins arrondis dont les dimensions sont dans les 2 à 3 μ. C'est sous ce dernier aspect qu'on voit le plus souvent les plaquettes du sang oxalaté ou citraté. C'est sous un aspect analogue que se présentent aussi les plaquettes du sang qu'on examine simplement entre lame et lamelle suivant la technique qui a servi à Hayem dans ses beaux travaux sur ce sujet. Mais dans ces conditions les plaquettes s'altèrent bientôt en s'incorporant au réseau de fibrine. En ajoutant à la goutte de sang ou à la goutte de plasma incoagulable un peu d'un colorant dit vital, comme le bleu brillant de crésyl, on obtient de très belles préparations, les plaquettes étant colorées en bleu-violet et apparaissant ainsi facilement dans les mers et lacs plasmatiques.

Pour compléter la connaissance de la morphologie des plaquettes il faut examiner quelques lames de sang étalé, desséché et coloré. A ce point de vue les meilleures colorations sont données par les mélanges d'éosine et bleu de méthylène utilisés dans les méthodes dérivées de la méthode de Romanowsky, comme celles de Leishman et de Giemsa. Ici les plaquettes apparaissent comme de petits éléments arrondis, beaucoup plus petits que les globules rouges, souvent groupés en amas et surtout dans les parties qui correspondent au point de dépôt de la goutte de sang et à son voisinage. Chaque élément présente une partie centrale constituée par la réunion de petits grains d'un violet rougeâtre, quelquefois disposés en cercle ou en demi-cercle ; la partie périphérique est teintée de gris-bleu très pâle et limitée par un contour plus ou moins net.

Le *nombre* des plaquettes du sang ne peut être déterminé qu'en recourant à des techniques assez délicates, car les procédés usuels de numération des globules rouges et blancs sont ici inapplicables. Il faut surtout éviter le contact des tissus qui peut être cause d'agglutination ou de destruction des plaquettes. Pour cela on recueille le sang ou dans la veine par ponction (Aynaud), ou par piqûre de la peau du doigt immergé dans le liquide fixateur (Pagniez et Mouzon). Par l'une ou l'autre technique on obtient une dilution très étendue de sang dans laquelle on numère les plaquettes et les globules rouges. On a ainsi une proportion des plaquettes par rapport aux globules rouges. Une numération de ceux-ci permet d'avoir aussitôt le chiffre absolu des plaquettes. Nombre d'autres techniques ont été proposées qui ne paraissent pas présenter d'avantages sur celles que nous venons d'indiquer.

Le nombre des plaquettes par millimètre cube chez l'homme est en moyenne de 250.000, avec des variations assez étendues suivant les individus allant de 150.000 à 400.000. Les chiffres en deçà et au delà peuvent être considérés comme franchement anormaux. Le rapport des globules rouges aux plaquettes oscille de 15 à 25.

Les *variations physiologiques du nombre* des plaquettes ne sont pas encore très exactement déterminées. On a signalé toutefois une augmentation des plaquettes pendant la digestion (Hayem, Aynaud) à la suite du travail musculaire (Pizzini), du bain froid. L'augmentation de température amènerait la diminution.

Un fait est hors de conteste c'est qu'il n'y a aucun parallélisme entre les variations numériques des leucocytes et celles des plaquettes. Point de parallélisme non plus avec les variations des globules rouges. A ce dernier point de vue toutefois il faut rappeler que M. Hayem a attiré l'attention sur le fait qu'après la saignée une augmentation des plaquettes, une *poussée hématoblastique* précède la rénovation des hématies. Ce fait discuté par Aynaud, mais dont pour ma part j'ai eu occasion de constater l'exactitude, paraît devoir s'interpréter comme traduisant une rénovation des plaquettes plus précoce que celle des hématies après la saignée, mais ne témoigne d'aucune filiation d'un élément par rapport à l'autre.

RELATIONS DES PLAQUETTES AVEC LES GLOBULES ROUGES ET LES LEUCOCYTES. ORIGINE DES PLAQUETTES

De l'ensemble des études dont les plaquettes ont été l'objet, de celles d'Achard et Aynaud, en particulier, se dégage cette notion que la plaquette constitue bien un troisième élément du sang, élément autonome. Ni les variations numériques, ni les images microscopiques ne permettent de considérer les plaquettes comme issues des leucocytes par bourgeonnement, ou comme représentant des débris nucléaires de normoblastes. Inversement les plaquettes des mammifères et, en particulier, celles de l'homme, ne se transforment certainement pas en globules rouges. Quand on suit la rénovation sanguine après saignée, jamais on ne voit les plaquettes isolées par la centrifugation en masses épaisses présenter la moindre charge d'hémoglobine donc constituer des formes de passage (Le Sourd et Pagniez).

L'injection au lapin rendu anémique de très fortes quantités de plaquettes de même espèce ne facilite et n'accélère en rien le processus de réparation du sang et de restauration numérique des hématies (Le Sourd et Pagniez).

Les résultats fournis par les sérums cyto-toxiques parlent également pour l'autonomie des plaquettes.

Le sérum anti-plaquettes a été réalisé pour la première fois par L. Le Sourd et Ph. Pagniez, reproduit ensuite par Chevrel et Roger, Chevrel et Bourdinière, Grüber et Futaki, Sacerdotti, Cole, Ledingham, Lee et Robertson, T. Watabiki, etc... Du lapin au cobaye on obtient un sérum qui par injection intraveineuse détruit les plaquettes du lapin, les fait disparaître de la circulation et respecte les hématies et les leucocytes. Inversement le sérum hémolytique, préparé exclusivement avec des globules rouges, détruit les hématies et respecte les plaquettes.

Des nombreuses théories proposées pour expliquer l'*origine des plaquettes*, une seule aujourd'hui paraît devoir être retenue en considération ; c'est celle qui place l'origine des plaquettes dans la moelle osseuse et les fait dériver des mégacaryocytes. Cette théorie proposée par J.-H. Wright appuyée par les observations d'Ogata, de Le Sourd et Pagniez, de Naegeli, de Gazetti, etc., a peu à peu gagné du terrain et s'est enrichie d'une série d'arguments d'ordre histologique et d'ordre expérimental qui lui ont donné une valeur croissante, et l'ont fait admettre par de nombreux spécialistes de ces questions.

La *rate* contient des plaquettes qui sont situées dans les sinus et dont le nombre augmente énormément à la suite des saignées ou à la suite des destructions de plaquettes comme celles qu'on provoque par des injections de saponine, ou de sérum anti-plaquettes. Mais la rate peut

être enlevée sans que la teneur en plaquettes chez l'animal fléchisse et sans que soit gêné le processus de réparation des plaquettes, après la saignée par exemple. Bien plus l'observation clinique de ces dernières années a montré que la splénectomie pouvait dans certains cas de purpura chronique avoir pour conséquence une augmentation considérable des plaquettes du sang circulant. Toutes ces constatations amènent à faire envisager la rate avant tout comme un organe destructeur de plaquettes, dont la fonction peut quelquefois d'ailleurs être saisie, sur le vif comme dans certaines maladies, telle la fièvre typhoïde où on a pu observer des figures d'englobement et de destruction de plaquettes par les macrophages de la rate.

PROPRIÉTÉS DES PLAQUETTES. LEURS ROLES

I. — *COAGULATION. RÉTRACTION DU CAILLOT. HÉMOSTASE SPONTANÉE*

La participation des plaquettes à la coagulation du sang a été établie par M. Hayem dès ses premiers travaux. Cette question a fait depuis l'objet de très nombreuses recherches. Elle n'est pas encore mise au point d'une façon définitive, surtout en raison de données fournies par la pathologie dont certaines restent d'interprétation difficile.

L'action des plaquettes dans la coagulation est démontrée par deux ordres de faits : l'étude microscopique de la coagulation et du coagulum ; l'étude expérimentale *in vitro* de l'action des plaquettes et de leurs extraits sur les plasmas et solutions de fibrinogène.

L'étude microscopique a montré que les plaquettes du sang qui coagule entre lame et lamelle perdent d'abord leur netteté de contours, s'agglutinent, subissent une transformation visqueuse puis servent de points d'origine aux filaments qui vont constituer le réseau fibrineux (Hayem). Cet argument toutefois n'est pas péremptoire, la coagulation pouvant très certainement s'effectuer en l'absence de plaquettes. Aussi pour certains auteurs les plaquettes seraient-elles plutôt les témoins que les agents de la coagulation (Achard et Aynaud). Les résultats fournis par les méthodes physiologiques montrent que cette opinion ne paraît pas exacte et que les plaquettes ont bien une activité coagulante.

Déjà M. Hayem en collaboration avec Barrier avait montré un fait intéressant en étudiant la rapidité de coagulation de plasmas isolés de la veine jugulaire du cheval sectionnée entre deux ligatures et suspendue (expérience de Hewson) ; il avait vu que le plasma ainsi isolé et riche en plaquettes coagulait sensiblement plus vite que le plasma privé de ses éléments par la filtration. Mais les expériences devaient devenir beaucoup plus faciles et plus précises quand on recourut aux sangs rendus incoagubles par addition de citrates ou d'oxalates (1).

(1) Le Sourd et Ph. Pagniez. Recherches sur le rôle des plaquettes sanguines ou

Le plasma oxalaté complètement privé de plaquettes par centrifugation coagule lentement quand on le recalcifie. Le plasma riche en plaquettes coagule rapidement. Cette accélération de la coagulation est due à la production par les plaquettes d'une quantité considérable de cytozyme qui en se combinant au sérozyme du plasma donne naissance à la thrombine (Bordet et Delange) (1). La production de thrombine dans ces conditions, c'est-à-dire en présence de plaquettes est considérable et beaucoup plus importante que dans un plasma privé de plaquettes.

L'action coagulante des plaquettes se retrouve quand on ajoute une émulsion de plaquettes à du liquide d'hydrocèle (Le Sourd et Pagniez) à des solutions pures de fibrinogène (Nolf) à du plasma de peptone (Jones S. Bayne).

De l'ensemble des expériences faites sur cette question se dégage le fait que les plaquettes sanguines, productrices de grandes quantités de cytozyme, c'est-à-dire d'un des éléments constitutifs de la thrombine, jouent par leur présence et leur produit d'excrétion un rôle capital comme facteur d'accélération de la coagulation. Celle-ci peut avoir lieu en leur absence, mais elle est en leur présence infiniment plus rapide, la quantité de fibrine produite est plus grande (Mosen) et comme nous allons le voir à propos de la rétraction cette fibrine est probablement de qualité meilleure.

La *rétraction* du caillot sanguin se produit environ une vingtaine de minutes après la coagulation quand on opère à 37°. Elle a pour effet de séparer le sérum du caillot par expression de ce celui-ci. Ce phénomène dépend essentiellement de la présence des plaquettes sanguines dans le caillot. Hayem avait montré que le plasma privé de plaquettes par filtration fournit un caillot irrétractile, et que la lymphe, dépourvue de plaquettes coagule mais ne donne pas de rétraction. Le Sourd et Pagniez opérant sur du plasma oxalaté et des plaquettes isolées par centrifugation ont multiplié les expériences sur cette question (2). Ils ont montré que *la rétraction est rigoureusement proportionnelle à la quantité de plaquettes* ajoutées au plasma avant sa recalcification. Cette propriété des plaquettes est thermolabile, plus altérable que l'action coagulante. Elle est déjà diminuée par une température de 45° à 50°; le froid à 0° la suspend ; le froid à — 15° la détruit. Le calcium semble indispensable à la rétraction du caillot. Ces observations ont été confirmées par les recherches d'Arthus et Chapiro, de Vinci et Ghistoni, etc.

On observe exceptionnellement, en clinique l'irrétractilité du caillot

hématoblastes dans la coagulation du sang. *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, janv. 1909, p. 9.

(1) Bordet et Delange. La coagulation du sang et la genèse de la thrombine. *Ann. Inst. Pasteur*, sept. et oct. 1912, pp. 657 et 737.

(2) Le Sourd et Ph. Pagniez La rétraction du caillot sanguin et les hématablantes. Etude expérimentale. *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, juillet 1907. Deuxième mémoire. *Id.*, juillet 1913.

sanguin. Celle-ci peut *à priori* dépendre de perturbations des plaquettes sanguines ou de modifications dans les qualités du fibrinogène ou de la fibrine. En fait dans la très grande majorité des cas, d'irrétractilité on trouve une absence ou une diminution considérable des plaquettes sanguines, c'est-à-dire des chiffres de 20.000, de 10.000 et au-dessous.

Hémostase spontanée. — L'étude histologique du processus d'oblitération des plaies vasculaires a montré que les plaquettes jouent dans ce phénomène un rôle extrêmement important. En effet la partie essentielle du caillot mettant fin à une hémorragie, le thrombus blanc ou clou hémostatique, est constitué surtout de plaquettes agglomérées (Hayem, Bizzozero, Eberth et Schimmelbusch, Loeb). Il semble donc que dans le processus de l'hémostase spontanée cette agglutination des plaquettes entre elles et aux bords de l'endothélium traumatisé représente le phénomène initial et le plus important, la fibrine ne se déposant pour achever la constitution du caillot que d'une façon plus tardive. Si on se rappelle d'autre part que les plaquettes sont génératrices de cytozyme en quantités considérables on comprend que par leur action de présence en masse et par leur volume d'une part, par leur action diastasique de l'autre, elles représentent l'agent essentiel de l'hémostase, d'une hémostase rapide surtout, et enfin d'une hémostase assurée au moyen d'une fibrine de qualité probablement supérieure parce que rétractile.

Tout ceci est certainement exact et il est infiniment probable que le rôle des plaquettes dans le processus de l'hémostase est dans ses grandes lignes celui que nous venons d'indiquer. Il faut toutefois ajouter que ce processus peut être suppléé de façon effective par des moyens vicariants et que dans certains cas, exceptionnels d'ailleurs, on peut voir, en clinique ou en expérimentation, l'hémostase assurée dans des conditions satisfaisantes malgré la très grande rareté ou même l'absence de plaquettes sanguines. Ceci ne va pas à l'encontre du rôle joué par les plaquettes dans la coagulation mais montre seulement que cette fonction très importante peut être suppléée, comme nous savons que beaucoup de fonctions physiologiques peuvent l'être.

II. — *AGGLUTINATION DES PLAQUETTES. LEUR ROLE DANS L'IMMUNITÉ*

L'agglutination est une des propriétés caractéristiques des plaquettes, au moins des plaquettes vivantes. Nous venons de voir cette agglutination se produire comme premier temps du processus de coagulation, où elle est constante. Elle n'est pas liée nécessairement à la coagulation mais peut se produire en dehors d'elle dans de nombreuses circonstances. Toute cette question a été spécialement bien étudiée par Aynaud. On peut provoquer une agglutination des plaquettes *in vitro* par de

nombreuses substances, les unes colloïdes organiques : gélatine, ovalbumine, peptone, gomme arabique, mastic, sérums, etc..., les autres, colloïdes inorganiques, mercure, argent, platine, ferrocyanure de fer, etc... Les extraits de tissus sont également agglutinants, fait dont nous avons déjà eu occasion de faire état.

L'injection intraveineuse d'un certain nombre des produits que nous venons d'énumérer a pour conséquence une disparition des plaquettes, partielle ou totale, et plus ou moins durable du sang périphérique. Ainsi en est-il chez le chien qui a reçu une injection intraveineuse de peptone, ainsi en est-il après injection de certains sérums, de produits colloïdaux organiques ou de colloïdes métalliques.

Toutes ces substances qui produisent la disparition brusque des plaquettes du sang périphérique sont des substances colloïdales. Leur action d'après les constatations d'Achard et Aynaud s'exerce par le mécanisme de l'agglutination qui a pour effet de réunir les plaquettes agminées dans les réseaux vasculaires viscéraux.

La disparition des plaquettes se voit, nous venons de l'indiquer, à la suite du choc produit par l'injection intraveineuse de peptone. Elle s'observe aussi *après le choc anaphylactique*. De ce fait Behring avait conclu à un rôle très important joué par les plaquettes dans les phénomènes de l'anaphylaxie dont les principaux symptômes auraient été dus aux troubles circulatoires résultant de l'agglutination des plaquettes. Il semble bien qu'il n'en est rien et que la disparition des plaquettes survenant à l'occasion du choc anaphylactique ne soit qu'un phénomène accessoire qui traduit au même titre que la leucopénie ou que les modifications réfractométriques du sérum, l'importance du bouleversement colloïdal produit.

D'après les constatations de Caroll Bull, de Govaerts (1) les plaquettes jouent par le mécanisme de l'agglutination un rôle dans l'élimination des corps étrangers et tout particulièrement des microbes parvenus dans la circulation. Cette *fonction antixénique* des plaquettes avait à la suite des premières constatations de ces auteurs été considérée comme fort importante. Voici l'essentiel des faits la concernant.

Si l'on injecte dans la circulation du lapin des pneumocoques très virulents auquel cet animal est sensible, on réalise une septicémie d'emblée très intense et les microbes restent libres dans le sang, mais si on injecte des staphylocoques, microbe vis-à-vis duquel le lapin jouit d'une immunité naturelle, il n'y a pas de septicémie, les germes disparaissent de la circulation très rapidement, entraînés par une agglutination des plaquettes qui se fait autour d'eux, les emporte dans les réseaux capil-

(1) Govaerts. Le rôle des plaquettes sanguines dans l'immunité naturelle. *Soc. de Biol.*, mai 1919, p. 927; Id. La fonction antixénique des plaquettes. *Arch. Int. physiol.*, fév. 1921, p. 1.

laires où ils sont phagocytés. Cet « emplaquettement » des microbes représenterait un temps essentiel dans le processus de défense qui caractérise à proprement parler l'immunité naturelle. On retrouve d'ailleurs un phénomène analogue dans l'immunité acquise, l' « emplaquettement » se produisant aussi chez l'animal préservé par une injection préalable de sérum immunisant.

Par un mécanisme analogue l'organisme se débarrasse des globules étrangers et cette fonction antixénique est d'application très générale.

On ne peut entrer ici dans l'exposé détaillé et dans la discussion des très nombreuses expériences qui ont en peu de temps été réalisées sur ce sujet par Govaerts, Debrey, Le Fèvre de Arric, Roskam, etc... Il en est résulté que l'agglutination des plaquettes autour des particules étrangères n'est pas liée à la vie de ces éléments et ne représente pas un acte de défense ayant quelque analogie avec la phagocytose par exemple. L'agglutination des plaquettes autour des corps étrangers est en réalité un phénomène passif, de nature extrinsèque, humorale et dépendant de phénomènes d'adsorption plasmatique. Ceci d'ailleurs ne retire rien à la réalité des faits et bien que passif le rôle des plaquettes dans ces phénomènes reste fort intéressant, puisque dans les conditions physiologiques l'accolement des plaquettes aux particules étrangères favorise hautement la disparition de celles-ci du sang circulant.

Indépendamment de ces phénomènes d'agglutination les plaquettes jouent-elles par leurs produits un rôle dans la défense de l'organisme et dans l'immunité? La chose est possible mais non encore démontrée de façon péremptoire. On sait seulement que certains produits bactéricides, différents de l'alexine du sérum, peuvent être fournis par les plaquettes (Gruber et Futaki : produit extrait des plaquettes du lapin vis-à-vis de la bactéridie charbonneuse).

Abderhalden et Deetjen ont trouvé dans les plaquettes du cheval une diastase dédoublant les polypeptides. Par contre Barreau n'a pu mettre en évidence aucun ferment peptique, tryptique, lipolytique, amylolytique ou autolytique dans les plaquettes du cheval, du bœuf ou du lapin. Mêmes résultats négatifs dans la recherche des ferments protéolytiques et lipolytiques par J. Roskam dans les plaquettes du chien et du lapin.

ACTION DES EXTRAITS DE PLAQUETTES SUR LA TENSION SANGUINE ET LA VASO-MOTRICITÉ

Le Sourd et Pagniez ont montré en 1913 que l'extrait aqueux de plaquettes sanguines de lapin exerce chez l'animal de même espèce une action hypotensive remarquable. Le principe actif, qui est soluble dans l'alcool, est thermostabile et résiste à 120° ; son injection préalable ne détermine jamais de phénomènes de skeptophylaxie.

Ces recherches ont été reprises par J. Roskam qui a constaté aussi l'action hypotensive remarquable de l'extrait de plaquettes de lapin. Cette propriété paraît spéciale aux plaquettes de certains animaux (lapin, cheval) peut-être aux plaquettes des herbivores. En tout cas les extraits de plaquettes d'homme et de chien sont inactifs.

La chute de pression obtenue dans ces expériences paraît dépendre d'une action vaso-dilatatrice exercée sur les capillaires (J. Roskam). Chose curieuse ce même extrait de plaquettes exerce sur les gros vaisseaux une action opposée, constrictive (Stewart et Zucker, Le Sourd et Pagniez). L'extrait de plaquettes aurait ainsi une activité analogue à celle de l'histamine selon Dale (cité par J. Roskam).

Signalons enfin que chez l'homme on constate un certain parallélisme entre le taux de la pression artérielle minima et le chiffre des plaquettes : le nombre des plaquettes est grand chez les hypotendus, faible chez les hypertendus (Le Sourd et Pagniez, Tomasinelli et Frondoni). La relation entre ces deux phénomènes est encore de sens inconnu.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DES PLAQUETTES

Le nombre des plaquettes est modifié dans de nombreuses maladies. Au cours des maladies infectieuses aiguës on constate une diminution, contemporaine de la période d'invasion, et une augmentation plus ou moins considérable qui se manifeste tantôt au moment de la crise thermique, tantôt à la convalescence ou aux environs de la convalescence. La diminution est particulièrement marquée au cours de la fièvre thyphoïde. Elle est considérable au début de la spirochétose ictérigène (Pagniez).

Dans beaucoup d'états chroniques dans les parasitoses on observe l'augmentation de nombre ; il en est de même dans le cancer.

Les hémorragies sont suivies d'une poussée hématoblastique, comme celle qu'on provoque expérimentalement chez les animaux par les soustractions sanguines. Les anémies chroniques secondaires graves s'accompagnent de « plaquettose » qui souvent se montre avec les réactions myéloïde et normoblastique.

Dans la leucémie myéloïde le nombre des plaquettes est augmenté (Hayem, Afanassiew, Wright et Kinnicut, Ménétrier et Aubertin). On y constate souvent l'existence de plaquettes de grande taille, de plaquettes géantes. Inversement le chiffre des plaquettes est abaissé dans la leucémie lymphatique, les anémies spléniques, la leucémie aiguë. C'est surtout dans les anémies pernicieuses hypoplastiques que le taux des plaquettes est considérablement abaissé (Hayem, Schaumann, Wright et Kinnicut, Frank, etc.) Dans l'anémie aplastique, enfin, l'abaissement va jusqu'à la disparition complète qui traduit la suppression de toute activité médullaire (Aubertin, Aynaud).

Dans les syndromes hémorragiques il faut distinguer entre l'hémophilie et les états analogues qui ne s'accompagnent d'aucune modification du nombre des plaquettes, et les syndromes purpuriques dans lesquels les plaquettes sont touchées, avec souvent un parallélisme entre l'abaissement du nombre de ces éléments et la tendance aux hémorragies (Duke).

Cette formule schématique donne une indication d'ordre général exacte, mais dans le détail il faut séparer les purpuras aigus hémorragiques, dans lesquels la diminution allant jusqu'à la disparition complète des plaquettes est la règle, des purpuras chroniques où les choses sont plus complexes et où l'abaissement du nombre des plaquettes est moins régulier. Dans certaines formes toutefois l'abaissement s'observe de façon constante et on a pu y mettre en évidence ce fait remarquable que la splénectomie amène la guérison de la maladie en même temps qu'elle est suivie d'un relèvement du chiffre des plaquettes du sang (Kaznelson, *Purpura thrombolytique splénogène*).

LA MOELLE OSSEUSE

Par G.-H. ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

La moelle osseuse fut tout d'abord considérée comme un tissu de remplissage qui assurait la légèreté de l'os, tout en augmentant sa résistance. Il est démontré, en effet, que si deux cylindres formés d'une même substance ont le même poids, celui qui est creux et, par conséquent, d'un diamètre supérieur, est de beaucoup le plus solide.

En constatant la richesse vasculaire de la moelle osseuse, les plus anciens anatomistes comprirent que ce tissu doit servir à la nutrition et même à la formation des os. « Les moelles qui les remplissent, écrivait Riolan en 1628, reçoivent le sang nécessaire pour les faire et pour en tirer les aliments des os ». L'exactitude de cette conception fut démontrée par toute une série de recherches expérimentales, publiées au XVIIIe et au XIXe siècles. Après que Du Hamel eut établi le rôle du périoste dans la formation et la régénération de l'os (1739), Dethleef et Haller, en 1753, soutinrent que la moelle osseuse peut remplir une fonction analogue ; qu'elle constitue un véritable *périoste interne* méritant le nom d'*endoste*. Au XIXe siècle parurent les travaux des physiologistes et des chirurgiens expérimentateurs, qui nous firent connaître le mécanisme du développement et de la régénération des os. Parmi ces publications d'une importance capitale nous citerons spécialement celles de Flourens, Troja, Billroth, Goujon, Ollier (1). Les résultats furent complétés par les recherches des histologistes qui classèrent les différentes cellules de la moelle osseuse et parvinrent à superposer une formule physiologique aux constatations cytologiques qu'ils avaient faites.

On peut, en effet, réunir les cellules en trois groupes fonctionnels, selon qu'elles servent à la formation et à la nutrition du tissu osseux ; à la formation des leucocytes ; à la formation des hématies.

(1) Ollier. De la moelle des os et de son rôle dans l'ossification. *Journal de la Physiologie*, 1863.

Ces trois ordres d'éléments n'apparaissent pas simultanément au cours de l'évolution embryonnaire. La moelle est primitivement formée de *cellules mésenchymateuses* banales qui vont évoluer vers une individualisation spécifique. On voit apparaître d'abord les *ostéoblastes*, qui deviendront les cellules osseuses et serviront de centre aux systèmes de Havers. Puis se forment les grosses cellules, désignées autrefois sous le nom de *myéloplaxes* et dénommées, depuis Kolliker, *ostéoclastes* ; elles ont pour fonction d'assurer la résorption du tissu osseux, de diriger son évolution et de maintenir sa structure aréolaire. A une période plus avancée, vers le quatrième mois chez le fœtus humain, se forment, aux dépens des cellules mésenchymateuses, des cellules nouvelles, les *myéloblastes*, cellules assez grosses, à protoplasma colorable par les couleurs nucléaires, à noyau volumineux, arrondi, ovalaire et nucléolé. De ces cellules-mères vont dériver les cellules de la série leucocytaire, puis les cellules de la série hémoglobique : les unes et les autres semblent avoir la même origine.

Pendant les premiers temps de la vie extra-utérine, la moelle continue de se développer. Mais plus ou moins rapidement elle subit une transformation graisseuse. Cette involution, déjà manifeste chez l'enfant, vers l'âge de 6 ou 7 ans, est fort avancée vers la quinzième année. La graisse prend la place des éléments différenciés ; la moelle perd la plus grande partie de son activité.

La transformation adipeuse de la moelle en change l'aspect macroscopique. Aussi a-t-on, depuis longtemps, décrit deux variétés de moelle osseuse : la *moelle rouge*, moelle active des individus jeunes ; la *moelle jaune*, moelle graisseuse ou inactive des individus adultes ou âgés. Bien qu'elle progresse avec l'âge, la transformation graisseuse reste toujours incomplète. Même chez l'homme adulte, bien que l'infiltration graisseuse soit presque totale dans la diaphyse des os longs, une petite quantité de moelle rouge persiste contre la paroi et les épiphyses. Les os courts et les os plats, le sternum, les côtes, les os du crâne et du rachis conservent une moelle rouge.

A ces deux types principaux, on ajoute souvent un autre type décrit sous le nom de *moelle gélatineuse*, qu'on observe surtout après les amaigrissements rapides. Cet aspect spécial est dû à une modification de la moelle jaune, dont la graisse a été en grande partie résorbée. Les cellules adipeuses reprennent leur forme première constituant un réseau qui renferme une substance hyaline albumineuse.

On peut encore observer, chez le vieillard, une *transformation fibreuse* de la moelle, qui est alors formée de fibrilles collagènes.

Chez certains animaux, la moelle ne subit pas la transformation graisseuse ; les cobayes adultes, même âgés, les rats, les souris conservent une moelle rouge, c'est-à-dire active.

La moelle des animaux qui sont soumis à l'engourdissement hibernal, change d'aspect avec les saisons. Bizzozero a montré que la moelle de la

grenouille est en activité, affectant un aspect lymphoïde, en été ; pendant l'hiver elle tombe au repos et devient graisseuse. La même évolution s'observe chez les Mammifères hibernants : la moelle de la marmotte, adipeuse pendant le sommeil, prend plus ou moins complètement l'aspect lymphoïde au début du printemps.

Un processus très spécial s'observe chez les Oiseaux : la moelle se résorbe et se creuse d'une cavité, communiquant avec les sacs aériens. C'est du moins ce qui se produit dans les os du tronc et dans ceux de la racine des membres, humérus et fémur. La communication s'établit par un trou pneumatique qui apparaît chez le poulet entre le quinzième et le vingtième jour à la face interne du col huméral. La régression se fait soit par résorption devant l'arrivée de l'air, soit par pénétration de l'épithélium du sac. Vers le deuxième mois, la moitié de la moelle osseuse a disparu.

Les anatomistes ont constaté encore que la moelle reçoit une riche innervation. Les expériences de Duverney, Bichat, Cruveilhier, Gros (1) ont montré que le tissu est très sensible, surtout dans les parties qui avoisinent l'os et dans celles qui sont proches du canal nourricier.

L'intense vascularisation de la moelle explique son pouvoir d'absorption. Les expériences déjà anciennes de Dubuisson-Christot (2) établissent que les substances introduites dans le canal médullaire des os longs passent rapidement dans la circulation, plus rapidement même que lorsque l'injection est poussée dans le péritoine. Ce résultat explique peut-être la facile résorption de la graisse et son passage dans le sang en cas de fracture ou d'ostéomyélite.

HISTO-PHYSIOLOGIE DE LA MOELLE OSSEUSE

Si l'examen macroscopique permet déjà d'avoir des notions sur l'activité de la moelle, l'examen microscopique est indispensable pour nous donner des renseignements sur son fonctionnement ; il doit être complété par l'analyse chimique qui nous renseigne sur les variations de l'eau, de l'albumine et des graisses, c'est-à-dire sur la proportion des éléments actifs ou indifférents (3).

Pour avoir une idée exacte de la structure de la moelle il faut commencer par l'étudier chez un lapin adulte, pesant environ 2 kilogrammes (fig. 1). Examinant une coupe microscopique, pratiquée sur la moelle osseuse du fémur, nous distinguerons immédiatement trois zones : une zone centrale, constituée par une artère à parois épaisses dont les trois

(1) Gros. Sur les nerfs des os. *C. R. Acad. des Sciences*, 1846.

(2) Dubuisson-Christot. Sur la moelle des os longs. *Thèse de Paris*, 1865.

(3) Roger et Josué. La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. *L'œuvre médico-chirurgical*, 1899. — Prenant. *Traité d'Histologie*, 1911, t. II, pp. 233-246. — Jolly. *Traité technique d'Hématologie*, 1923, pp. 628-691.

quarts sont engainés par un sinus veineux. Près du trou nourricier, les deux vaisseaux se séparent, le sinus allant se déverser dans la veine. La zone corticale est formée de fibrilles anastomosées en un réseau qui renferme d'assez nombreuses cellules. La zone moyenne est constituée par des fibrilles, minces et déliées, dessinant des aréoles remplies de cellules graisseuses ; les points nodaux sont occupés par quelques cellules médullaires, 4 à 5 en moyenne. Ce sont les reliquats de la période active, qui entreront en prolifération dans maintes circonstances.

Si l'on étudie comparativement la moelle rouge d'un lapin jeune, dont le poids est égal ou inférieur à un kilogramme, on trouve une vascularisation capillaire intense ; les cellules forment une nappe presque continue parsemée de petites aréoles graisseuses.

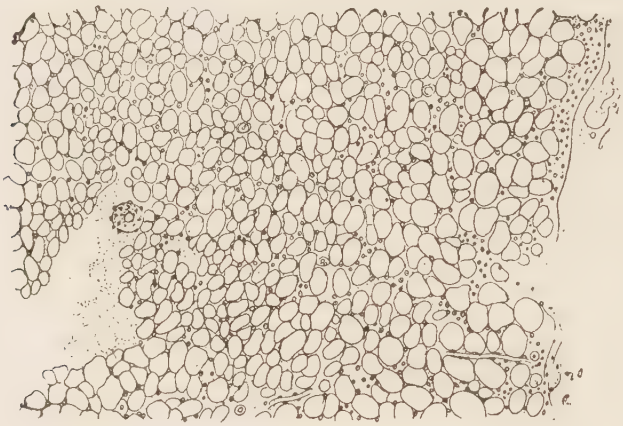

Fig. 1.[7] — Moelle osseuse de lapin normal. A gauche le sinus avec son artère. A droite, la couche corticale. Au centre, le tissu aréolaire grêle contenant peu de cellules.

Chez le cobaye, qui conserve pendant toute son existence une moelle rouge, l'aspect est assez spécial. Le sinus est peu développé et chemine à côté de l'artère ; la graisse est rare ; les cellules sont encore plus nombreuses que chez le lapereau.

On ne retrouve pas chez l'homme la disposition topographique que nous avons décrite chez le lapin. Au lieu d'un sinus unique, on en voit plusieurs qui sont relativement petits et entourent incomplètement une artère. Les travées sont déliées ; les cellules sont rares ; à peine en trouve-t-on une ou deux par places. Il est impossible d'y décrire, comme chez le lapin, une couche corticale. Le tissu est peu différencié ; il est presque entièrement graisseux (fig. 2). Aussi la réactivation se produit-elle moins facilement chez l'homme que chez les animaux servant aux expériences des laboratoires.

L'étude cytologique de la moelle osseuse a pour le physiologiste une

importance considérable puisqu'elle permet d'y distinguer trois ordres de cellules, correspondant aux trois grandes fonctions qui lui sont dévolues : l'ostéogenèse ; la formation des globules blancs ; la formation des globules rouges.

Les cellules chargées de l'ostéogenèse sont appliquées contre la paroi osseuse : elles se divisent en deux groupes : les ostéoblastes qui servent à l'élaboration de l'os ; les myéloplaxes ou ostéoclastes, grandes masses plasmodiales pourvues de noyaux multiples, qui président à la résorption de l'os et assurent la canalisation du tissu.

Les cellules de la série leucocytaire sont d'abord représentées par les myéloblastes, cellules lymphoïdes germinatives, qui donneront naissance aux myélocytes et aux diverses variétés de leucocytes. A côté de ces cellules on voit des lymphocytes ; quelques mastzellen ; des cellules géantes ou mégacaryocytes, appelées encore cellules de Bizzozero, qu'il ne faut pas confondre avec les myéloplaxes ou ostéoclastes. Les mégacaryocytes n'existent que chez les Mammifères ; la moelle osseuse des Oiseaux, des Batraciens et des Reptiles en est dépourvue. Ferrata et Negreiros Rinaldi ont fait une étude complète des mégacaryocytes chez l'embryon et chez l'adulte. Ils en distinguent trois types : un mégacaryoblaste, correspondant au myéloblaste, cellule à noyau volumineux, à protoplasma peu abondant ; un mégacaryocyte lymphoïde, à protoplasma basophile, sans granulations, qui se charge ensuite de granulations basophiles, puis azurophiles, et devient ainsi le mégacaryocyte granuleux.

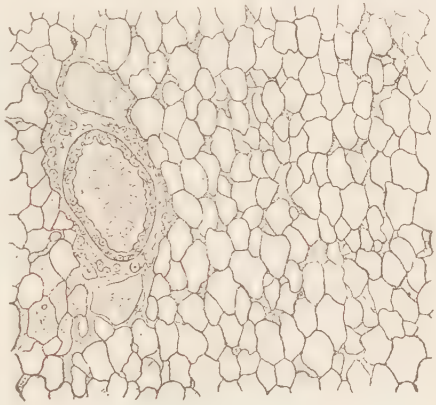

Fig. 2. — Moelle osseuse d'homme normal. — Sinus contenant une artère. Travées très grêles, très pauvres en cellules. Aréoles graisseuses très volumineuses.

La série hémoglobique est représentée par des hématies normales et des hématies nucléées. Ces dernières sont divisées, d'après leur volume, en normoblastes ayant les dimensions d'un globule rouge ; mégaloblastes deux à trois fois plus volumineux ; microblastes, formes naines d'ailleurs peu nombreuses. Entre ces deux types existent des formes intermédiaires. On observe aussi des éléments qui semblent établir une transition avec des cellules plus ou moins analogues aux myéloblastes. D'après Timoféevsky, la moelle osseuse du chien prélevée dans une côte renfermerait en moyenne, par millimètre cube, 1.184.000 érythrocytes, 674.000 érythroblastes, et 1.113.000 leucocytes.

Les globulins sont peu nombreux et il est assez difficile de les voir sur les préparations microscopiques.

A côté des cellules normales on trouve toujours un grand nombre de cellules altérées et en dégénérescence.

Depuis les travaux de Ribbert sur la coloration vitale des tissus, on considère que la moelle osseuse occupe une place importante dans le *système réticulo-épithélial*, tel que l'a défini Aschoff. Si l'on injecte dans les veines d'un animal vivant du carmin lithiné, on observera sur les coupes de la moelle osseuse, une imprégnation extrêmement intense des cellules endothéliales (fig. 3).

La moelle osseuse participe donc aux différentes fonctions attribuées au système réticulo-épithélial, c'est assez dire qu'elle doit intervenir

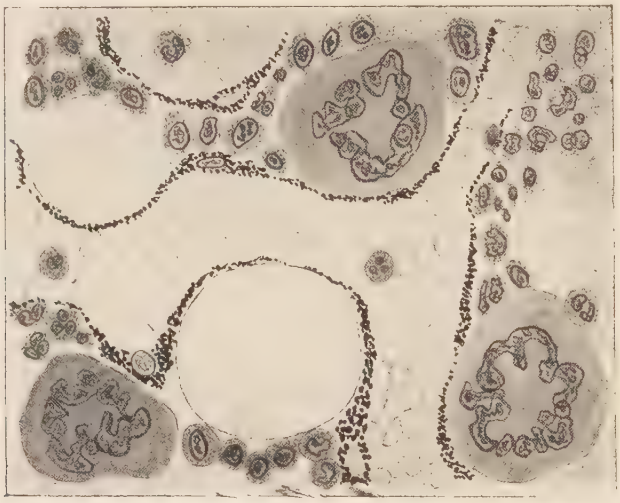

Fig. 3 (empruntée à Ribbert). — Coloration vitale au carmin lithiné. Moelle osseuse. Il y a une coloration élective des cellules endothéliales.

dans la production des hémolysines et probablement des anticorps, dans la fixation des particules solides, y compris les microbes, qui peuvent passer dans le sang.

On avait voulu étendre le rôle phagocytaire de la moelle en l'attribuant aux mégacaryocytes. On y a signalé la présence de globules rouges (Van der Stricht), d'érythroblastes (Bettmann), d'hématies nucléées (Maccabruni), de trypanosomes (Ottolenghi), de staphylocoques (Stanno). Ces résultats sont mis en doute par Cesaris Demel et par Firket et Bouille. Le bleu-trypan injecté dans les veines n'est pas fixé par les mégacaryocytes : ces cellules ne renferment pas de fer après une destruction des hématies (1). Elles ne collaborent pas avec les cellules endothéliales.

(1) J. Firket et Bouille. Recherches sur le rôle phagocytaire des mégacaryocytes du tissu myéloïde, *Annales d'anatomie pathologique*, juillet 1925, t. II, pp. 289-323.

CONSTITUTION CHIMIQUE DE LA MOELLE OSSEUSE

L'analyse chimique de la moelle osseuse peut fournir des renseignements sur son activité fonctionnelle. A mesure que l'être avance en âge la quantité d'eau qui est, jusqu'à un certain point, proportionnelle à l'activité du tissu diminue, tandis que la graisse augmente.

Nous avons pratiqué un certain nombre de dosages sur la moelle osseuse du lapin, recueillie dans le fémur. Si l'animal est jeune, la graisse est relativement peu abondante, tandis que l'eau représente 75 o/o du tissu. C'est à peu près la même proportion que dans les organes les plus actifs, le foie par exemple. A mesure que l'animal vieillit, la graisse augmente de telle sorte, que chez les animaux adultes la graisse est plus abondante que l'eau. La quantité d'eau contenue dans les autres tissus subit des variations analogues, mais beaucoup moins marquées. Voici, par exemple, les résultats obtenus en dosant l'eau dans quelques tissus prélevés sur des lapins de poids très différent :

Poids des animaux	*Cerveau*	*Rate*	*Reins*	*Muscles*	*Foie*	*Moelle épinière*	*Moelle osseuse*
910-1.010 . .	80,75	80,02	79,97	78,23	76,01	72,56	75,39
1.830 . .	79,80	79,39	79,17	77,75	72,39	69,99	51,69
2.880 . . .	79,25	77,36	75,8	75,6	71,06	66,9	34

En même temps que l'eau, les autres parties constituantes subissent des modifications marquées. La graisse, qui représente 11,26 o/o chez les animaux jeunes, s'élève progressivement à 30 o/o et finit par dépasser 50 o/o. Nous avons dosé encore les albumines et les matières insolubles. Les albumines ont été obtenues en épuisant le tissu par de l'eau salée à 9 o/o. Les matières insolubles comprennent le résidu qui subsiste après épuisement par l'eau salée, l'alcool et l'éther ; elles contiennent, entre autres substances, les matières protéiques qui ont subi la coagulation.

Voici les résultats de quelques analyses :

	I	*II*	*III*
Poids des animaux . . .	910-1.020 gr.	1.830 gr.	2.665 gr.
Eau	75,39	51,69	32,95
Graisse	11,26	32,75	50,81
Albumine.	2,05	1,53	0,9
Matières insolubles. . .	8,51	3,23	3,26
	97,21	89,20	87,91

On peut conclure que chez les animaux jeunes, la moelle osseuse, bien qu'elle contienne une forte proportion de graisse, est un tissu actif. A mesure que l'animal vieillit, les substances qui sont en rapport avec le fonctionnement cellulaire, eau, albumine, vont en diminuant, tandis que la graisse augmente.

Si on étudie la moelle osseuse du cobaye, qui reste rouge et active, même à l'âge adulte, on trouve des chiffres différents. Un dosage portant sur la moelle d'un cobaye de 780 grammes a donné 70,56 o/o d'eau et 9,81 o/o de graisse.

Nous avons encore étudié la moelle du veau et la moelle du bœuf : nous avons trouvé, chez le premier, 39,19 o/o d'eau et 47,94 o/o de graisse ; chez le second, 6,71 o/o d'eau et 82,74 o/o de graisse.

La proportion des graisses solides est plus élevée dans la moelle rouge et la proportion de l'oléine dans la moelle jaune, ce qui est bien en rapport avec sa fluidité.

La moelle osseuse est riche en lécithine. La proportion est de 2,71 o/o chez le lapin, chiffre fort élevé si on le compare à la quantité contenue dans les tissus qui sont réputés en être richement pourvus comme les surrénales, où l'on en trouve 2,39 o/o. Chez le hérisson, les différences sont encore plus marquées : 41,7 o/o dans la moelle osseuse et 21,3 o/o dans les surrénales. La lécithine, surtout abondante chez les nouveau-nés, diminue avec l'âge (Nerking), ce qui semble indiquer qu'elle est en rapport avec l'évolution de l'être.

Les matières protéiques sont représentées par des globulines, coagulables entre 47° et 50° ; par des nucléo-protéides contenant 1,6 o/o de phosphore. On y trouve encore de petites quantités de sérine et des traces de peptone. Nous reviendrons sur la présence du fibrogène et de la thrombine, car la moelle a été considérée comme jouant un rôle important dans l'élaboration de ces deux substances constitutives du sang.

Signalons encore la présence d'hypoxanthine, de cholestérine, d'acide lactique et d'inosite.

Schittenhelm a trouvé du ferment uricolytique dans la moelle osseuse, ce qui semble en rapport avec la richesse du tissu en leucocytes.

Opsie a reconnu que les cellules de la moelle osseuse du chien, mises en suspension dans de l'eau salée, digèrent, mais lentement, le sérum sanguin coagulé. Cet enzyme, comme celui des leucocytes, agit dans les milieux alcalins.

ROLE OSTÉOGÈNE DE LA MOELLE OSSEUSE

Commencée dès le XVIIIe siècle, l'étude simultanée du périoste et de la moelle fut activement poussée au commencement du XIXe siècle. Les travaux publiés par les expérimentateurs eurent pour conséquence de faire attribuer à la moelle osseuse une double fonction : le tissu fut considéré

comme servant à la fois à la destruction et à la reconstitution de l'os. Flourens donna de ces deux processus antagonistes une excellente formule, en affirmant que dans les conditions normales le périoste forme de l'os, tandis que la moelle le détruit et le résorbe ; mais elle devient capable de reformer de l'os si le périoste est détruit.

A ces deux fonctions, en apparence antagonistes, correspondent, avons-nous dit, deux variétés de cellules : les ostéoblastes qui sont chargés de former de l'os ; les ostéoclastes qui ont pour mission d'en assurer la résorption. Des ostéoblastes forment une couche à la partie interne du périoste, la partie véritablement active d'après les résultats des expériences. C'est donc, en réalité, une couche de tissu médullaire, couche médullaire sous-périostée de Ranvier, qui préside au développement du tissu osseux, couche médullaire simplement formatrice, car elle est dépourvue d'ostéoclastes. On peut dire, un peu schématiquement, que la couche médullaire sous-périostée forme un os, mais un os compact et que la couche médullaire juxta-osseuse dissout le tissu osseux, veillant aussi à lui conserver sa structure aréolaire : suivant l'expression de Hunter, elle dirige une résorption modelante.

Examinons d'un peu plus près ces divers phénomènes en commençant par l'étude de l'ostéoclasie.

Les anciennes expériences de Du Hamel, Hunter, Flourens ont bien mis en évidence le travail de résorption qui se fait dans l'os. Du Hamel, Flourens font ingérer de la garance à des animaux et constatent que les os se colorent en rouge. Quand ils suppriment cette matière colorante, de l'os nouveau se produit sous le périoste, os incolore qui, peu à peu, remplace l'os rouge résorbé par la moelle. D'autres expériences, dues à Flourens et à Billroth, consistent à introduire dans l'os des chevilles d'ivoire ou des segments osseux ; les corps étrangers se creusent peu à peu de lacunes et à la longue sont résorbés. On arrive à des résultats analogues en insérant dans l'os un fil d'argent ; entraîné par le mouvement de résorption que subit le tissu, il finit, comme l'ont montré Du Hamel puis Hunter, par atteindre la cavité médullaire.

On peut démontrer encore le rôle ostéoclasique de la moelle en détruisant le tissu dans la diaphyse d'un os long. Une prolifération osseuse se produit qui transforme l'os en un cylindre plein. Puis survient le stade de résorption : grâce à l'activité de la moelle juxta-épiphysaire, le canal médullaire se reconstitue. Un processus analogue s'observe dans le cal des fractures : on voit également le tissu de nouvelle formation envahir et combler la cavité médullaire ; vers le vingt-cinquième jour, la régression commence et, peu à peu, le canal se rétablit.

L'action ostéolytique de la moelle est attribuée, avons-nous dit, aux myéloplaxes que Kolliker désignait sous le nom caractéristique d'ostéoclastes. Ces cellules sont, le plus souvent, appuyées sur des travées osseuses, enfoncées quelquefois dans de petites fossettes, les lacunes de Howship, évidées comme à l'emporte-pièce par l'ostéoclaste.

Nous n'insisterons pas sur le rôle ostéogénique de la moelle, dont l'étude ne peut être séparée de celle du périoste. Un chapitre spécial sera consacré à ce sujet qui est d'ailleurs fort discuté, les travaux modernes ayant conduit à mettre en doute les résultats des recherches anciennes. On est beaucoup moins affirmatif aujourd'hui qu'autrefois sur le rôle ostéogène du périoste.

Troje, Flourens, Goujon (1) ont obtenu le développement d'un véritable tissu osseux en transplantant, sous la peau ou dans les muscles d'un jeune animal, des fragments de tissu médullaire. On peut se demander s'ils n'avaient pas détaché en même temps une parcelle de tissu osseux, cette condition étant indispensable, d'après quelques expérimentateurs modernes, même pour le périoste. On s'expliquerait ainsi les résultats négatifs de quelques savants, comme Ollier.

Cependant les recherches de Saltykow, Enderlen, Radzinowsky et Ribbert, celles plus récentes de K. Miyauchi (2) semblent démontrer que la moelle, transplantée soit sous la plèvre dorsale (Saltykow), soit dans un organe comme le foie, est capable de produire de l'os.

Miyauchi opère sur des lapins âgés de 3 à 5 mois et transplante la moelle du tibia dans le parenchyme hépatique. En sacrifiant les animaux à des époques variables, il suit la marche du processus et constate une dégénérescence rapide de la plupart des cellules, puis une formation de tissu conjonctif et une production abondante de vaisseaux. Bientôt les diverses cellules médullaires se reproduisent et, vers le vingt-quatrième jour, du tissu osseux se forme. Au bout de deux mois, les préparations montrent un tissu médullaire normal avec cellules graisseuses, cellules leucocytaires et hémoglobiques et, à la périphérie, un fragment osseux bien constitué avec des ostéoblastes.

A l'appui du rôle ostéogénique de la moelle on peut encore citer les expériences de Carrel et Burrows (3), qui ont prélevé des fragments de moelle dans le fémur d'un jeune chat et l'ont cultivé dans le plasma de sa mère. Au bout de 48 heures, des éléments cellulaires s'échappent, les leucocytes émigrent à une assez grande distance. Dès le troisième jour on observe de petits fragments osseux qui vont en augmentant et, vers le septième jour, se trouvent entourés de globules rouges, de lymphocytes, de leucocytes polynucléaires et de très nombreuses cellules fusiformes.

La formation de l'os, avons-nous dit, est sous la dépendance des ostéoblastes, qui serviraient à diriger le processus et donneraient naissance à des sécrétions ostéogènes. Gardner décrit deux variétés d'ostéoblastes :

(1) Goujon. Recherches expérimentales sur les propriétés physiologiques de la moelle, *Journal d'anatomie et de physiologie*, 1869.

(2) K. Miyauchi. Die autoplastische Knochenmarks Transplantation im Experiment, *Archiv f. Klinische Chirurgie*, Berlin, 1915, Bd. 106, pp. 273-292.

(3) A. Carrel et Montrose T. Burrows. Culture de moelle osseuse et de rate, *Société de Biologie*, 29 octobre 1910, t. LXIX, p. 299.

les uns élaboreraient l'osséine, les autres produiraient la substance fondamentale fibrillaire des os. La présence d'ostéoblastes des deux côtés du cylindre osseux semble en rapport avec l'élaboration de l'os.

Des travaux récents, parmi lesquels nous citerons ceux de Leriche et Policard, Heitz-Boyer et Scheikevitch, Dubreuil, Lacoste, R. Simon, Christophe, Gandioso ont jeté une suspicion sur le rôle dévolu aux ostéoblastes. L'os ne pourrait se développer que dans un tissu ossifiable (Leriche et Policard) qui contiendrait une combinaison organique du calcium. Quand on pratique une greffe osseuse, qu'on utilise un fragment vivant ou un fragment mort, le tissu est détruit et il abandonne des sels calciques utilisables. Les ostéoblastes interviendraient alors en sécrétant des catalyseurs diastasiques, qui amènent des phénomènes chimiques complexes (1).

FORMATION DES LEUCOCYTES

Plusieurs organes donnent naissance aux diverses variétés de leucocytes ; la moelle osseuse semble jouer le rôle principal, au moins chez les jeunes sujets.

La cellule originelle ou myéloblaste, engendre les deux séries leucocytaires : la série des leucocytes dits mononucléés, dont le noyau se colore faiblement et dont le protoplasma est dépourvu de granulations ; la série des leucocytes dits polynucléés, dont le noyau vivement coloré se contourne de façon à prendre l'aspect d'un noyau multiple.

Les myélocytes, cellules mères des leucocytes polynucléés, ont de 14 à 20 μ, quelques-uns atteignant 26 μ ; leur noyau régulier, rond ou ovalaire, occupe fréquemment une position plus ou moins excentrique. Le protoplasma contient des granulations spéciales qui ont permis de diviser ces cellules, comme les leucocytes polynucléaires qui en dérivent, en cinq variétés : les granulations α ou éosinophiles, se colorant en rouge vif par l'éosine ; les granulations β ou pseudo-éosinophiles, se distinguant des précédentes par la coloration noirâtre qu'elles prennent dans le mélange éosine-aurantia-nigrosine et dans le triacide ; les granulations γ et δ ou basophiles, qui ne se colorent que par les couleurs basiques d'aniline ; les granulations ε ou neutrophiles, qui ne fixent ni les couleurs acides ni les couleurs basiques, mais se laissent pénétrer par un mélange de ces divers colorants, par exemple, le triacide d'Ehrlich.

Les myélocytes ne diffèrent des leucocytes que par l'aspect des noyaux. Entre les deux groupes cellulaires on observe toutes les transitions : on voit le noyau devenir ovalaire, s'allonger, subir un étranglement central, puis présenter des bosselures ou se contourner en fer à cheval. Ainsi la

(1) Leriche et Policard. Les actions chimiques locales et l'action de présence de l'os dans l'ostéogénèse réparatrice, *Société de Biologie*, 9 novembre 1918, p. 977.

filiation s'établit nettement et facilement : le myélocyte à gros noyau ovalaire et à protoplasma constellé de granulations, donne naissance au globule blanc polynucléaire que nous retrouvons dans le sang.

Ces éléments conservent leur spécificité pendant toute leur évolution. Jamais une espèce de granulations ne se transforme en une autre : jamais un myélocyte ou un leucocyte ne contient deux espèces de granulations.

Chez la plupart des animaux et chez l'homme, ce sont les myélocytes neutrophiles qui dominent. Chez le cobaye, au contraire, les neutrophiles sont rares et, ce qui est encore plus spécial, c'est la présence de nombreux polynucléaires sans granulations. Ce sont les cellules les plus abondantes. Viennent ensuite les pseudo-éosinophiles. Ces résultats cadrent parfaitement avec ceux que fournit l'examen du sang. Les leucocytes sans granulation et à granulations β sont extrêmement nombreux ; ils remplacent les polynucléaires neutrophiles ; ceux-ci sont aussi rares chez le cobaye qu'ils sont abondants chez l'homme.

On trouve encore dans la moelle osseuse des lymphocytes, assez nombreux chez les jeunes animaux. On discute sur leur signification : Ehrlich pense qu'ils proviennent du sang ; Dominici soutient qu'ils naissent sur place.

Les examens histologiques semblent suffisants pour faire admettre que les myélocytes donnent naissance aux leucocytes du sang. On a essayé cependant de démontrer expérimentalement le rôle de la moelle et on a fait ainsi quelques constatations intéressantes.

Neumann a recherché directement le nombre des globules blancs dans le sang de la veine du fémur de la grenouille. Il découvre cette veine, l'incise et comprime l'os avec une pince ; le sang qui s'écoule renferme un grand nombre de leucocytes.

Des expériences analogues peuvent être faites sur des mammifères. Opérant sur le chien, Roïetzky compte les globules blancs de l'artère nourricière du tibia et de la veine correspondante. A l'état normal, il y a un peu plus de leucocytes dans la veine que dans l'artère, mais la différence n'excède pas ce qu'on observe dans toutes les régions du corps. Au contraire chez les chiens atteints de leucocytose pathologique, le nombre des globules blancs est beaucoup plus grand dans la veine.

Arnold a cherché également, mais par des moyens différents, à démontrer le passage dans le sang des globules blancs formés dans la moelle. Il injecte à des lapins, dans le canal médullaire du fémur, des poudres inertes, cinabre ou noir de fumée, tenues en suspension dans de l'eau salée. Les grains colorés sont englobés par les cellules de la moelle et se retrouvent bientôt dans les globules blancs que renferment les différents organes. Comme on pourrait objecter que la matière colorante a diffusé dans le sang par suite du désordre qu'a dû produire l'injection du liquide, sous une certaine pression, Arnold reprend l'expérience. Il introduit dans l'os des cylindres de gomme renfermant les

mêmes substances et il obtient des résultats identiques. Il insère dans le tissu médullaire un fil de fer et il retrouve dans la moelle et les organes, des cellules contenant des grains jaunes ferrugineux.

Tous ces faits sont concordants. Ils sont confirmés par les recherches expérimentales établissant que toute leucocytose est précédée d'une prolifération des cellules médullaires.

FORMATION DES GLOBULES ROUGES

Les hématies se forment dans la moelle osseuse aux dépens des globules rouges nucléés, qui ont été découverts presque simultanément par Neumann (1) et par Bizzozero (2). La plupart d'entre eux rentrent dans la classe des normoblastes d'Ehrlich. Ce sont des cellules ayant de 6 à 8 μ de diamètre, dont le noyau fixe énergiquement la matière colorante. L'hématéine lui confère une teinte uniformément noire sans trace de réseau chromatique ; c'est comme une tache d'encre qui, par l'intensité de sa coloration, attire aussitôt l'attention de l'observateur.

A côté des normoblastes on voit quelques cellules plus grosses, mégaloblastes, et quelques-unes plus petites, microblastes, d'ailleurs peu nombreuses.

Le protoplasma des normoblastes, d'abord basophile, devient de plus en plus acidophile à mesure que la cellule, en évoluant, se charge d'hémoglobine. En même temps le noyau diminue et finit par disparaître. Rindfleisch soutenait qu'il est expulsé hors de la cellule. Nous pensons qu'il se dissout dans le protoplasma; on voit, en effet, un certain nombre de globules dont le noyau est gros et assez pâle et d'autres à contours festonnés; il semble que le protoplasma se substitue au noyau, dont on ne retrouve plus que des fragments.

L'étude de la moelle osseuse des oiseaux permet de suivre, assez facilement, l'évolution des normoblastes. Les capillaires veineux semblent formés par une rangée d'érythroblastes; ceux-ci se chargent peu à peu d'hémoglobine et se transforment en érythrocytes qui tombent dans le vaisseau.

On a pu soutenir aussi que la moelle des os est un centre de réfection des globules rouges décrépits, soit qu'ils y soient remaniés de façon à reconstituer des globules neufs, soit qu'ils s'y détruisent, abandonnant leur matière colorante qui servirait à la formation de nouveaux globules. La présence de blocs pigmentaires dans certaines cellules des moelles en activité semble bien établir la réalité de cette hématolyse.

(1) Neumann. Ueber die Bedeuntung der Knochenmarkes für die Blutbildung. *Centrabl.*, oct. 1868, p 689. — *Archiv. der Heilkunde*, 1869, t. X, p. 68.

(2) Bizzozero. Sulle lunzione ematopoetica del midello delle ossa. *Gazetta medica italiana lombarda*, nov. 1868. — *Ibid.*, 1869, n° 2.

Les expériences de Mc Master et H. Haessler mettent en évidence le rôle stimulant de l'hémoglobine dans la formation des hématies. Quand on a pratiqué chez des lapins de petites saignées répétées, la réparation du sang se fait beaucoup plus rapidement, si on injecte de l'hémoglobine sous la peau. Mais l'effet n'est appréciable qu'après plusieurs semaines. On observe une formation active du stroma globulaire, la charge hémoglobique restant d'abord très faible. Plus tard la moelle des animaux injectés est le siège d'une prolifération intense, tandis que la réaction est très faible chez les témoins. Franz Muller a obtenu des résultats analogues chez des jeunes chiens, dont les uns étaient nourris avec du lait, les autres avec du lait additionné de fer ; chez ces derniers la moelle renfermait une plus forte proportion de globules rouges nucléés.

Le rôle de la moelle osseuse a encore été mis en évidence, chez le chien, par la splénectomie. La moelle graisseuse devient rouge. La transformation commence à la périphérie du tissu et s'étend peu à peu par production de foyers successifs ; elle est complète en un temps qui varie de 6 mois à 2 ans.

La réaction de la moelle, quand elle est suffisamment intense, aboutit au passage des normoblastes dans le sang. On peut ainsi par l'hématologie suivre chez des malades la réaction normoblastique du tissu (Ehrlich).

Firket et Bouille font remarquer que l'hyperplasie médullaire et le passage dans le sang des cellules néoformées constituent deux phénomènes distincts. Si on injecte à un lapin 10 milligrammes de saponine, des normoblastes sont déversés dans le sang, avant toute néoformation. On observe d'abord le passage des cellules les plus mûres, c'est-à-dire des hématies à protoplasma amphophile ; deux heures plus tard apparaissent des hématies nucléées, puis des normoblastes à noyau chromatinien rayonné. Vers la 24e heure on voit des érythroblastes sans hémoglobine.

FORMATION DES PLAQUETTES

Etudiant les cellules de la moelle osseuse, Wright constata, en 1906, que les mégacaryocytes granuleux émettent parfois de véritables pseudopodes dans lesquels la partie granuleuse de leur corps cellulaire se propage. Ces granulations peuvent se grouper en petits amas, ayant l'aspect des globulins ou plaquettes sanguines. Les observations de Wright, de Ferrata et Wegreiw, de Rinaldi, de Cesaris Demel tendent à démontrer que les pseudopodes chargés de ces corps « plaquettoïdes », pénètrent dans les vaisseaux et sont emportés par le courant sanguin, après avoir été assez souvent morcelés en plaquettes.

J. Firket a montré que, chez le lapin, l'injection de la saponine à petites doses répétées, 1 à 3 milligrammes par kilogramme, amène une destruction des plaquettes ; celles-ci ne se reproduisent pas, bien que la saponine stimule les proliférations de la moelle osseuse, parce que l'évolution des mégacaryocytes est inhibée et ne parvient pas au stade de granulations azurophiles. Si, au contraire, on diminue le nombre des plaquettes par des saignées répétées, suivies de réinjections du sang défibriné, la régénération est achevée en trois jours. Car la plupart des mégacaryocytes de la moelle sont au stade des grains azurophiles, prêts à éliminer des plaquettes (1).

C. K. et K. R. Drinker pensent également qu'il faut placer dans les mégacaryocytes, l'origine des plaquettes. Leurs recherches les ont conduits à d'intéressantes déductions sur le rôle de la moelle dans la coagulation du sang.

ROLE DE LA MOELLE OSSEUSE DANS LA COAGULATION DU SANG

Les expériences de Morawitz et Rehn, celles de P. Muller tendent à faire admettre que la moelle contribue à la formation du fibrinogène. Au cours de certaines infections microbiennes et surtout dans l'infection staphylococcique, on observe une augmentation de fibrinogène dans la moelle osseuse et dans le sang.

D'après C. K. et K. R. Drinker, la moelle produit de la prothrombine en plus grande quantité que la rate ou le foie. Le rôle principal revient aux mégacaryocytes. Si on fait un lavage à travers les vaisseaux de la moelle avec une solution oxalatée, les cellules sont respectées : elles restent intactes et le liquide de lavage n'acquiert pas la propriété de faire coaguler le fibrinogène. Mais, si l'on se sert d'eau salée ou même d'une solution de Ringer, les prolongements des mégacaryocytes sont brisés ; les cellules sont entraînées dans le courant liquide et la prothrombine apparaît. Ces expériences mettent en évidence le rôle des plaquettes, en même temps qu'elles fournissent un nouvel argument en faveur de leur production aux dépens des mégacaryocytes.

REVIVISCENCE DE LA MOELLE OSSEUSE

La moelle osseuse, devenue jaune et inactive chez l'adulte, récupère facilement ses fonctions primitives, comme on peut le constater par l'analyse chimique et l'examen histologique. L'analyse chimique permet d'apprécier l'activité du tissu par la diminution de la graisse, l'augmen-

(1) J. Firket. Recherches sur la régénération des plaquettes dans l'intoxication par la saponine et après défibrination du sang. *Archives de Biologie*, t. I, 1922.

tation de l'eau et de l'albumine. Mais elle ne donne pas de renseignements sur la nature du processus, c'est l'examen histologique qui seul permet de reconnaître quels éléments entrent en prolifération.

Nous avons déjà signalé les proliférations normoblastiques de la moelle après les hémorragies répétées, après les injections de sang, d'hémoglobine ou même de sels de fer, qui fournissent les éléments nécessaires à la formation des nouveaux globules. Les injections de saponine, à la dose de 1 à 3 milligrammes par kilogramme, amènent des proliférations de la moelle, des hyperplasies myéloïdes de la rate et, si cette glande a été extirpée, du foie et des ganglions. Les anémies stimulent la moelle, sauf les anémies pernicieuses, dont la gravité dépend justement de l'anaplasie médullaire. Les ictères hémolytiques provoquent également une suractivité médullaire compensatrice.

Le fonctionnement de la moelle est en rapport avec le fonctionnement de quelques organes. L'extirpation de la rate entraîne, chez le chien, la reviviscence de la moelle (Pepper et Pearce); c'est une fonction vicariante. Les injections d'extraits thyroïdiens sont suivies d'une suractivité médullaire (C. et Constance Parhon).

L'inanition provoque dans la moelle osseuse des modifications intéressantes que nous avons mises en évidence par l'analyse chimique. L'évolution est rapide; mais, après la reprise de l'alimentation, le retour à la normale se fait lentement. C'est ce que démontrent les chiffres suivants obtenus dans des expériences faites sur des lapins :

	Témoin	*Jeûne*			*Jeûne puis alimentation*			
Durée du jeûne	0	3 j.	5 j.	7 j.	7 j.	6 j.	7 j.	6 j.
Reprise de l'alimentation	»	»	»	»	7 j.	16 j.	24 j.	31 j.
Poids initial	2.340	1.815	2.210	2.200	2.440	2.275	2 340	2.410
Poids après le jeûne	»	1.470	1.645	1 550	1.900	1.450	1.730	2.010
Poids final	»	»	»	»	2 515	2.100	2.050	2.720
Eau	37,37	85,54	78,1	82,24	62,98	70,94	51,56	37,49
Graisse	46,28	0,80	8,26	3,44	22,96	14,76	36,58	50,71
Albumine	1,13	4,06	4,32	3,23	2,49	1,27	2,58	1,16
Matières insolubles	3,14	4,97	4,91	3,48	4,6	4,43	5,11	4,22
Total	88,02	95,37	95,59	92,39	93,03	91,40	95,83	93,58

Ainsi, pendant la période de jeûne, la graisse est résorbée et sert, évidemment, aux dépenses énergétiques de l'organisme, tandis que de l'eau se produit. On sait d'ailleurs que chez l'animal dont on a supprimé nourriture et boisson, de l'eau se forme en abondance. Ce qui est encore plus curieux, c'est que la proportion de l'albumine s'élève. Ce résultat tend à faire admettre une certaine activité du tissu médullaire. Nous pensons, en effet, que les cellules de la moelle prolifèrent. Mais le fait est contesté.

A l'examen des coupes de la moelle on constate que la graisse a diminué ; les vaisseaux sont dilatés et gorgés de sang ; les leucocytes polynucléaires sont rares ; les myélocytes dominent. A la reprise de l'alimentation, la moelle tend peu à peu à reprendre son aspect habituel ; les leucocytes polynucléaires augmentent de nombre ; les globules rouges nucléés sont fort abondants et souvent réunis en amas, ce qui donne au tissu un aspect assez spécial.

La pathologie expérimentale, complétant les observations de Golgi, Grohe, Ehrlich, a montré que les inoculations de microbes, les injections de toxines, de poison, de sérum sanguin provoquent, chez les animaux, des proliférations rapides et intenses (expériences de Roger et Josué Dominici, Hanshalter et Spillmann, Levaditi, Graag). C'est ce qu'on peut démontrer déjà par l'analyse chimique. Voici, par exemple, quelques chiffres qui établissent, comme toujours, que la graisse diminue tandis que l'eau et l'albumine augmentent. Ce dernier résultat est confirmé par Muller qui a constaté, dans les infections staphylococciques, une augmentation de l'albumine et du fibrogène.

	Témoin	*Staphylocoque doré*			*Toxine diphtérique*	*Toxine et sérum*	*Sérum antidipht.*
	»	Abcès	Péritonite	Septicémie lente	0,08	0,01 et 1	1 cm³
Survie . . .	»	tué 4e jour	3 jours	11 jours	3 jours	tué 4e jour	tué 4e jour
Poids des animaux . . .	2.340	2.700	2 330	2 490	1.975	2.120	1.830
Eau	37,37	52,75	74,98	77,9	73,71	62,08	86,14
Graisse . . .	46,28	27,53	9,59	4,01	10,35	22,21	2,69
Albumine . .	1,13	1,57	2,77	2,55	3,39	1,44	»
Mat. insolubles.	3,14	5,99	4,16	10,19	5,55	5,84	»
Total . .	88,02 Moy. de 4 anal.	87,84	91,30	94,75	93 Moy. de 4 anal.	91,57 Moy. de 2 anal.	»

L'examen histologique établit que la prolifération porte surtout sur les leucocytes neutrophiles (fig. 4). Il montre aussi que les moelles proliférées diffèrent des moelles recueillies sur les jeunes animaux par deux caractères : les cellules éosinophiles, très nombreuses dans le jeune âge, sont ici fort rares ; les phénomènes de dégénérescence cellulaire sont très intenses ; il n'y a pas seulement reviviscence, il y a aussi mortification.

Des modifications analogues se produisent chez l'homme au cours des infections. Mais elles sont moins marquées. L'évolution graisseuse a été plus complète et, sauf chez les jeunes sujets, le retour à l'état fonctionnel est plus difficile.

Si, dans la plupart des cas, les cellules neutrophiles prédominent, on peut observer des proliférations d'éosinophiles soit dans certaines infections (Dominici), soit sous l'influence d'éléments toxiques provenant des tissus normaux ou altérés (Ehrlich et Lazarus).

Nous avons montré que les injections de sérum sanguin provoquent constamment chez le lapin des réactions normoblastiques, surtout marquées quand on emploie le sérum antidiphtérique ; le tissu semble formé presque exclusivement de normoblastes.

Fig. 4. — Moelle osseuse de lapin en réaction neutrophile. Augmentation considérable du nombre des cellules, diminution du nombre des aréoles graisseuses (comparer avec la figure 1).

Une abondante production de normoblastes s'observe également chez l'homme dans certaines infections hémorragipares, le purpura hémorragique par exemple.

Ainsi la pathologie expérimentale complétant les données de la physiologie souligne l'importance du rôle dévolu à la moelle osseuse. Si un engourdissement se produit avec l'âge, si les éléments cellulaires sont peu à peu remplacés par de la graisse, dans maintes circonstances le tissu se rajeunit : la graisse se résorbe, les cellules prolifèrent, la moelle osseuse retrouve l'activité qu'elle semblait avoir perdue.

COAGULATION DU SANG

Par M. DOYON

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon.

I

CONSTITUTION DU SANG

AVANT ET APRÈS LA COAGULATION

Le sang circulant est constitué par des éléments figurés (globules rouges et blancs, plaquettes) et une partie liquide, le plasma. Le sang extrait des vaisseaux se coagule. Il se prend d'abord en gelée, puis la masse se rétracte et exsude un liquide. Par suite de la coagulation le sang se sépare en deux parties, l'une solide, opaque, rouge, le caillot, l'autre liquide, incolore ou légèrement teinté en jaune, le sérum.

1° ***Le caillot.*** — Dans les conditions normales le caillot représente environ la moitié du poids du sang, le sérum l'autre moitié, mais le rapport varie suivant la phase et la marche de la coagulation, la consistance du caillot, etc. Celui-ci est essentiellement constitué par une trame élastique, filamenteuse, blanchâtre, englobant dans ses mailles les éléments figurés du sang (Malpighi). La trame est formée par la fibrine. Celle-ci provient du plasma. Si, en effet, la coagulation du sang est suffisamment retardée pour laisser aux globules le temps de se déposer, le plasma isolé se coagule, au-dessus de la masse qui contient ces éléments figurés. Le phénomène s'observe dans certaines maladies (maladies infectieuses, anémie, hémophilie, certaines intoxications) et était bien connu des anciens médecins qui désignaient la couche blanchâtre formée par le plasma coagulé au-dessus des globules sous le nom de couenne.

Expérimentalement déjà Hewson avait réussi en 1770 à isoler le

plasma au moyen du sel de cuisine et avait constaté la coagulation de ce liquide. Denis de Commercy, de 1830 à 1856, confirma ces faits en retardant la coagulation au moyen du sulfate de soude ; le plasma isolé se coagule tardivement dans ces conditions ou rapidement si on dilue la solution avec de l'eau. J. Muller mêle du sucre à du sang de grenouille et filtre le mélange ; le filtre retient les globules rouges qui sont très volumineux ; le plasma passe et se coagule ultérieurement. Donc la substance qui se coagule est contenue dans le plasma. Même constatation si on centrifuge le sang avant la coagulation.

La rétraction du caillot tient en partie à l'élasticité de la fibrine, en partie peut-être aux cellules du sang. Elle ne s'observe pas, en effet, dans le caillot du plasma. Peut-être faut-il attribuer un rôle particulier aux plaquettes (Le Sourd et Pagniez). Chez les oiseaux le sang ne contient pas de plaquettes ; le caillot ne se rétracte pas.

Le caillot du sang des mammifères et de l'homme peut ne pas se rétracter. En clinique le fait a été observé dans l'anémie pernicieuse, les purpuras hémorragiques, la cachexie paludéenne, la mort par hyperthermie et d'une façon générale lorsque la coagulation est ralentie. Le sang peut même être tout à fait incoagulable soit que la substance fibrinogénique du plasma manque (lésions graves de la cellule hépatique) soit qu'il existe dans le sang une substance anticoagulante (antithrombine) soit pour une cause tout à fait inconnue (hémophilie (1)). Entre la coagulation avec rétraction et l'incoagulabilité on observe tous les états intermédiaires.

En général le caillot est dur et persiste, mais il peut aussi se dissoudre en partie ou même totalement assez rapidement. On ne connaît pas très bien les raisons de cette modification qui a été observée notamment dans les intoxications par le phosphore, le chloroforme, après l'ablation du foie, dans le sang des noyés, etc. (2) (voyez page 142). Il ne s'agit d'ailleurs que de l'exagération d'un phénomène normal. La fibrine de battage maintenue au contact du sang qui lui a donné naissance est peu à peu dissoute par suite de l'action des ferments sécrétés par les globules blancs fixés par la fibrine. La fibrinolyse peut être rapprochée de la disparition du sucre [glycolyse] et de la diminution de l'extrait éthéré observées dans les mêmes conditions dans le sang extrait des vaisseaux.

(1) L'hémophilie est une maladie héréditaire qui atteint rarement la femme et qui est caractérisée par une grande tendance aux hémorragies par suite du retard que le sang met à se coaguler. On ignore la cause de ce retard. Insuffisance de formation de thrombokinase (v. p. 133) ? Présence d'un élément stabilisateur ? L'adjonction de plaquettes sanguines à un plasma hémophilique aurait un pouvoir correcteur marqué. Cons. Feissly, *Biologie*, 1922, bibl.

(2) Le sang des noyés est liquide. Etienne Martin a réalisé des expériences sur le chien. Chez les animaux noyés le sang est moins coagulable. Le minime caillot formé est en général dissous après 24 heures. Cons. *Biologie*, 1908, *Arch. de Phys. et Pathol. gen.*, 1908.

2° ***Plasma et sérum.*** — Ces deux liquides ne doivent pas être confondus. Le plasma contient une substance déjà isolée par Denis de Commercy et connue depuis Virchow actuellement sous le nom de fibrinogène. La coagulation se ramène essentiellement à la transformation de cette substance dissoute en fibrine insoluble qui se précipite. Le plasma ne contient pas l'agent qui, dans la coagulation dite spontanée du sang extrait des vaisseaux, provoque cette transformation.

Le sérum ne contient ni fibrinogène ni fibrine mais renferme l'agent de la transformation du fibrinogène en fibrine. Cet agent particulièrement bien étudié par Al. Schmidt le premier est connu sous les noms de fibrin-ferment, thrombine. Par suite de sa présence le sérum est capable de provoquer la coagulation du sang ou du plasma maintenus liquides par suite de l'addition d'un décalcifiant (voir page 128) ou, comme l'a vu Buchanan (1) le premier, des liquides d'ascite, de pleurite, d'hydrocèle. Ces liquides sont comparables au plasma sanguin et contiennent du fibrinogène, mais ne sont pas spontanément coagulables.

Le plasma ne peut être isolé qu'au moyen d'artifices en retardant ou empêchant la coagulation. Il est d'une manière générale très instable, le fibrinogène ayant une grande tendance à se précipiter ou se transformer en fibrine. Débarrassé artificiellement du fibrinogène en solution par la chaleur à 56° ou des solutions salines en concentration convenable, le plasma ne devient pas, par cette opération, du sérum, car il ne contient pas de thrombine active.

II

COMPLEXITÉ ET INCERTITUDES DU PROBLÈME

LA COAGULATION PRÉSENTE DEUX PHASES ET S'ACCOMPLIT PAR DEUX PROCESSUS COMPLÉMENTAIRES

Peu de problèmes ont suscité autant de recherches. Devant le nombre immense des travaux, l'abondance des contradictions, on a vraiment l'impression d'un chaos. Les conditions expérimentales, la terminologie diffèrent suivant les auteurs. Souvent on emploie des noms qui préjugent, sans droit, la nature d'un processus. C'est le cas ou jamais de se rappeler les instructions de Claude Bernard concernant le déterminisme. Mais ici le déterminisme est particulièrement difficile à préciser en raison de

(1) Médecin à Glasgow.

l'instabilité des éléments du sang qui se modifie sous nos yeux même et de l'impossibilité d'expérimenter avec des produits purs et stables. Peu de faits sont sûrs, les interprétations varient suivant les conceptions générales du moment et sont adaptées à ces conceptions momentanées.

De l'ensemble des faits accumulés on peut cependant conclure, avec quelque certitude, que la coagulation du sang présente deux phases et peut être réalisée par deux processus qui, dans les conditions ordinaires des hémorragies, se superposent et se complètent pour assurer une hémostase rapide et efficace.

a) Deux phases : Dans une première phase apparaît dans le sang un agent coagulant appelé fibrin-ferment, thrombine. Cet agent paraît avoir une double origine, les cellules blanches du sang et le plasma. Dans une seconde phase l'agent coagulant, définitivement constitué, précipite le fibrinogène et transforme cette substance en fibrine typique insoluble.

b) Deux processus : Le sang a tout ce qu'il faut pour se coaguler. Si en effet on recueille directement du sang dans un vaisseau dans un vase, le sang extravasé se coagule. Mais dans les conditions ordinaires d'une hémorragie le sang se trouve au contact des lèvres de la plaie. Or les tissus ont un pouvoir coagulant énergique sur le sang. Ce second mécanisme serait le mode habituel de coagulation chez les vertébrés autres que les mammifères. Chez les mammifères il constituerait le moyen le plus énergique et le plus rapide de défense contre les hémorragies. On ne peut évidemment s'empêcher d'admettre une finalité, une réaction de défense si on n'en réfléchit que les organes les plus délicats, les plus nécessaires à la vie (cerveau, poumons, reins) et qui auraient le plus à redouter d'une hémorragie interne possèdent, de tous les organes, le pouvoir anticoagulant *in vitro* le plus énergique. Les muscles sont peu actifs. Le processus purement sanguin exige du temps ; les tissus « colmatent » immédiatement la plaie en fixant instantanément de la fibrine sur les ouvertures (1).

(1) Consulter Mills et Mathews. *Archiv. intern. de Phys.*, 1924. Ces auteurs admettent deux processus distincts et deux fibrines. Un processus tire tout du sang ; la thrombine se combine avec le fibrinogène du plasma ; la thrombine se constitue par l'union d'un phosphatide (céphaline) provenant des plaquettes avec une protéine du plasma (sérozyme) en présence du calcium. Le second processus, réalisé par le suc des plaies, est lui-même double : le suc contient un peu de céphaline libre provenant des éléments cellulaires altérés ; cette céphaline peut former de la thrombine dans le sang en présence de calcium et de sérozyme. Le suc contient aussi du fibrinogène tissulaire, capable à lui seul, de coaguler le sang par suite de sa teneur en céphaline (40 o/o). On peut, avec l'éther, séparer la céphaline de la protéine à laquelle elle est combinée. La protéine est anticoagulante, la céphaline coagulante. Le fibrinogène tissulaire reconstitué est coagulant et forme de la fibrine avec le fibrinogène du plasma. — Au total dans les deux processus c'est la céphaline qui est active. La thrombine exige du calcium pour se former ; une fois formée, elle se combine au fibrinogène du plasma sans exiger la

Quelle est la nature de la thrombine et de la substance active des tissus. S'agit-il de ferments ! Ces substances doivent-elles leur activité à un lipoïde comme beaucoup l'admettent actuellement ? D'une manière plus générale la fibrine insoluble précipitée résulte-t-elle d'un dédoublement du fibrinogène ou de l'union du fibrinogène avec d'autres substances ou d'un simple changement d'état physique de cette substance ? Les efforts des physiologistes s'orientent si je peux m'exprimer ainsi autour de ces pôles sans qu'on puisse actuellement encore affirmer des vérités incontestables. La première hypothèse paraît abandonnée.

Un problème nouveau est à l'ordre du jour. Le maintien de la fluidité du sang paraît dépendre principalement d'une sécrétion interne de l'organisme. La substance sécrétée (antithrombine) apparaît en excès à l'état libre dans certaines conditions expérimentales. On cherche à préciser son origine exacte, sa nature, le mécanisme de son action (voir page 154).

On se préoccupe aussi de préciser le mode d'action de différentes autres substances anticoagulantes et connaître exactement la phase du processus à laquelle elles interviennent. L'emploi des anticoagulants est un excellent moyen d'analyse comme le montre l'action des décalcifiants.

III

MESURE DE LA COAGULABILITÉ

CONDITIONS DONT IL FAUT TENIR COMPTE

Le temps nécessaire à la coagulation du sang chez un même animal et dans une même espèce est fixe dans les circonstances normales. En dehors de tout état pathologique un grand nombre de conditions provoquent des variations. Il faut tenir compte des conditions expérimentales qui doivent être identiques si on veut faire des comparaisons. La différence des chiffres s'explique souvent uniquement par l'inobservation de cette règle.

présence du calcium. Le fibrinogène tissulaire exige pour précipiter le fibrinogène du plasma et former de la fibrine la présence du calcium. La thrombine ne peut se constituer sans le sérozyme du plasma. Le fibrinogène tissulaire n'exige pas de sérozyme pour agir.

Wooldridge (1883) le premier attribue l'action coagulante des extraits d'organes à une combinaison entre une protéine et une phosphatide dont il avait décelé la présence dans les extraits d'organes. Howell admit qu'il s'agissait non d'une lécithine, mais de céphaline (Cons. E. Zunz et J. la Barre. *Arch. intern Phys.*, 1921).

1° ***Procédés de mesure.*** — Chez le chien le sang peut être conduit, directement, d'une artère, par une canule appropriée, dans des tubes à essais. On notera par exemple le temps nécessaire à la prise en masse. Chez l'homme on peut utiliser des pipettes et compter le temps pendant lequel le sang reste mobile. Achard et L. Binet conseillent de pratiquer une piqûre sur la pulpe d'un doigt enduit de vaseline. Une goutte de sang est reçue dans un petit cristallisoir rempli de vaseline. Toutes les minutes, la pointe d'un tube capillaire est plongée dans l'huile de vaseline jusqu'au contact de la goutte. Tant que celle-ci reste liquide on voit monter par capillarité une petite colonne rouge dans le tube. Quand le sang est pris en masse le tube reste rempli d'huile de vaseline.

D'une manière générale le sang se coagule en deux ou trois minutes, parfois en un temps sensiblement plus long.

Parmi les conditions qui modifient la coagulabilité du sang je signale particulièrement :

la température,

la saignée,

le contact des tissus,

le calibre, l'état des parois des vases dans lesquels le sang est reçu.

le territoire vasculaire dont provient le sang,

des réactions particulières de l'organisme sous l'influence des agents infectieux ou toxiques. Il est en effet prouvé qu'une substance anticoagulante est sécrétée par l'organisme et apparaît à l'état libre dans le sang circulant sous des influences diverses, après la pénétration, dans certaines conditions, de diverses substances, peptones, sérums, etc. dans les veines. Cette substance est sécrétée principalement par le foie, au moins chez certaines espèces, et possède le pouvoir de s'opposer à la coagulation du sang par action directe sur ce liquide. Il est infiniment probable qu'elle apparaît dans toutes les conditions qui menacent la fluidité du sang et qu'elle constitue le principal facteur du maintien et de la régulation de cette fluidité.

2° ***Action de la température.*** — Une température élevée accélère *in vitro* la coagulation du sang ; une température basse retarde le phénomène. Le sang de cheval reste fluide pendant plusieurs heures et même plusieurs jours si on a soin de le recevoir au sortir du vaisseau dans un vase entouré de glace ou de mélanges réfrigérants de façon que sa température s'abaisse brusquement à 0° ou au-dessous de 0°. Il suffit d'un relèvement d'un petit nombre de degrés pour que la coagulation se produise.

J'ai démontré avec Chanoz que la coagulabilité n'est pas abolie même si le sang a été abaissé à — 180 (*Soc. de Biologie*, 1900-1901).

3° ***Influence des hémorragies.*** — La coagulabilité varie au cours d'une hémorragie. Les dernières quantités de sang obtenues se coagulent beau-

coup plus vite que celles recueillies au début. Il suffit de recueillir du sang carotidien de chien directement de l'artère dans une série de verres pour constater l'influence de la saignée. Le dernier échantillon se prend le premier (1).

4° ***Influence des corps étrangers et de l'état des parois.*** — Les corps étrangers, notamment les substances pulvérulentes, l'état rugueux des parois favorisent la coagulation. L'action de ces facteurs doit vraisemblablement être rattachée aux phénomènes d'adhérences. Les éléments figurés blancs du sang qui adhèrent aux corps étrangers sont nettement les points de départ des caillots. Si on fait passer à travers une jugulaire un fil de soie, à travers l'autre jugulaire un fil de platine huilé de même diamètre, au bout de quelques minutes le fil de soie est recouvert d'un coagulum formé de globules blancs et de fibrine, autour du fil de platine il n'y a pas de coagulum sauf aux points où le tissu du vaisseau est lésé par le passage du fil. La coagulation de sangs très coagulables est empêchée ou retardée si on verse le liquide dans un vase dont les parois sont recouvertes d'huile ou de paraffine. Si les globules blancs rencontrent quelque part sur la paroi huilée un point qu'ils puissent mouiller et auquel ils adhèrent, la coagulation commence là et s'étend à toute la masse.

L'adhérence des éléments figurés blancs du sang aux corps avec lesquels ils sont en présence favorise la mise en liberté de l'agent coagulant (fibrin-ferment, thrombine) ou du moins, selon la conception moderne, de la kinase qui transforme la prothrombine inactive du plasma en thrombine active.

Le rôle des globules blancs a été bien mis en évidence par Buchanan le premier (1844-1848). Le rôle de la paroi principalement par Brücke (1857).

5° ***Contact de la plaie. Coagulines tissulaires.*** — Le contact de la plaie exerce une influence coagulante très nette. Le fait est particulièrement évident chez les oiseaux et d'une manière générale chez tous les vertébrés à globules rouges nucléés (oiseaux, reptiles, batraciens, poissons). Le sang de tous ces animaux présente une très grande résistance à la coagulation spontanée lorsqu'il est recueilli directement dans les vaisseaux, au moyen d'une canule, en évitant avec soin le contact des tissus. Les éléments figurés se déposent au fond du verre, il se forme une abondante couche de plasma limpide et transparent. En centrifugeant le sang recueilli dans ces conditions on hâte la séparation du plasma et des globules et on augmente la durée du temps pendant lequel le sang reste incoagulable. L'opération bien conduite donne un

(1) Conditions diverses. La digestion raccourcit le temps de coagulation. Cylasko. L'irradiation de la rate, du sang circulant et *in vitro* agit de même. Stephan, Pagniez, Ravina, Salomon. Jean la Barre. *Arch. intern. de Phys.*, 1926.

plasma qui se conserve liquide pendant presqu'un mois. Le sang de ces mêmes espèces se prend en masse presqu'instantanément, lorsqu'il est recueilli par décapitation ou par saignée au niveau d'une plaie. Il suffit de laisser le sang en contact avec un fragment de tissu ou d'ajouter une goutte d'extrait de muscle à un échantillon prélevé directement dans les vaisseaux pour en déterminer aussitôt la coagulation. Au degré près le même phénomène peut être observé chez les mammifères. Le sang qui s'écoule en baignant une plaie se coagule plus vite que le sang qui ne touche pas la plaie. Si on fait des lavages de la plaie à l'eau salée, les tissus cèdent à l'eau une substance qui hâte la coagulation. Cette substance est altérée puis détruite par la chaleur. Chez les embryons de mammifère au stade de développement qui correspond à l'existence exclusive des globules rouges nucléées dans le sang, la coagulation se fait comme chez les vertébrés à globules nucléés. Il y a une certaine adaptation physiologique des propriétés coagulantes des tissus. Les tissus empruntés à des mammifères sont inactifs sur le sang d'oiseau (Delezenne).

On peut rapprocher de ces faits une constatation intéressante faite en clinique par les chirurgiens, particulièrement par M. E. Villard, à Lyon. Les ablations totales de l'utérus chez la femme sont moins graves que les ablations partielles. Dans ce dernier cas on observe parfois la mort subite par embolie. Les choses se passent comme si la surface de section du muscle utérin exerçait une action favorable aux thromboses.

L'addition de suc tissulaire renforce le pouvoir coagulant du sérum (Morawitz, Fuld, Spiro, etc.).

Au total tous les tissus contiennent une ou plusieurs substances coagulantes qui passent dans l'eau salée physiologique, sont précipitables par l'acide acétique et susceptibles d'être redissoutes. Les extraits de reins, de cerveau, de poumons sont particulièrement actifs.

Injectés dans les veines les sucs tissulaires peuvent provoquer des thromboses et la défibrination progressive du sang circulant. Par suite de cette défibrination, le sang, dans une seconde phase, peut apparaître incoagulable. Une substance anticoagulante peut-elle aussi apparaître par une réaction défensive de l'organisme ? Il est certain qu'une réaction de l'organisme peut se produire sans qu'il soit toujours possible de déceler la sécrétion passée dans le sang.

Pour Auguste Lumière le déclanchement de la crise est la conséquence des réactions intercolloïdales qui engendrent des précipitations plasmatiques nocives et par leur intermédiaire troublent les fonctions sympathiques. A. Lumière et H. Couturier ont démontré expérimentalement que les extraits tissulaires fraîchement préparés renfermant des mélanges de colloïdes sont le siège de floculations successives auxquelles ils rapportent tous les accidents toxiques provoqués par les extraits (*J. de Phys. et de Pathol. générale*, 1923).

Une ou plusieurs petites doses d'extraits d'organes provoquent une immunisation rapide, en injection intraveineuse.

L'autolyse, l'autoclave à 110°-120°, la dialyse chloroformique suppriment l'activité coagulante des tissus et font apparaître des substances anticoagulantes actives *in vitro* (V. p. 144) (1).

6° ***Action du mucus, de la gélatine.*** — Le mucus est coagulant *in vitro* et à la dose de 0,05, à 0,15 par kilogramme, *in vivo*. Je rapproche — un peu arbitrairement — de l'action des tissus, celle de la gélatine. Cette substance est, comme l'ont montré Dastre et Floresco, un agent coagulateur *in vitro* et *in vivo*, peut-être simplement par la chaux qu'elle contient et ses propriétés acides. La gélatine peut rendre service en thérapeutique en application locale.

7° ***Différences suivant les territoires vasculaires.*** — La coagulabilité du sang varie suivant le territoire vasculaire dont il provient. Elle est indépendante de la teneur en fibrinogène. On voit, en effet, apparaître dans le sang, sous des influences diverses, une substance anticoagulante active *in vitro*. Cette substance est sécrétée notamment par le foie tout au moins chez certaines espèces, chien par exemple. La présence de cette substance ou de substances comparables peut faire varier la coagulabilité, suivant les territoires. Il en est aussi de même dans certaines conditions expérimentales.

Le sang sus-hépatique se coagule parfois avec un certain retard. Sous l'influence de l'injection de certaines substances (atropine) l'antithrombine apparaît dans les sus-hépatiques avant d'apparaître dans tout autre vaisseau. Le foie est en effet l'organe sécréteur principal de cette substance. Lorsque le sang contient de l'antithrombine libre, dans les membres le sang veineux se coagule toujours avant le sang artériel. L'antithrombine paraît donc être retenue par les muscles ou détruits par ces organes.

8° ***Etats pathologiques.*** — J'ai le premier, dès 1904-1905, prouvé que dans les lésions graves des cellules du foie, le sang devient incoagulable par suite de la disparition du fibrinogène du plasma. Ce fait m'a conduit à admettre que le fibrinogène prend naissance dans le foie ou, tout au moins, que la présence de cette substance dans le sang dépend étroitement de l'activité hépatique. A la suite de mes premières communications, M. Nolf a adopté mes conclusions et les a vérifiées tout en précisant sur certains points les conditions expérimentales dans lesquelles il faut se placer.

a) **Extirpation du foie.** — Chez le chien si on pratique l'extirpation du foie et si on fait communiquer la veine porte avec une veine sus-hépatique le sang devient très rapidement incoagulable d'une façon définitive

(1) D'après Conradi l'injection de liquide d'autolyse augmente la coagulabilité du sang.

(Doyon et Kareff, *Biologie*, 1904). L'expérience est difficile à réaliser dans des conditions satisfaisantes et le résultat n'est pas constant.

Nolf a vérifié le fait et mis en évidence trois facteurs favorables. Le facteur prédominant nécessaire est l'état de nutrition azotée de l'animal. Le chien doit recevoir avant l'extirpation du foie pendant plusieurs jours de grandes quantités de viande et être opéré 4 à 6 heures après un repas de viande. Une condition favorable est aussi la stase sanguine dans le domaine de la veine porte. Les caillots formés ont une grande tendance à la fibrinolyse. La disparition du fibrinogène ne paraît se produire qu'à la période vraiment terminale, fait que j'ai également constaté. L'injection de peptone fait disparaître presqu'à coup sûr, chez le chien même à jeun, le fibrinogène, après l'extirpation du foie (Nolf, *Arch. intern. de Phys.*, 1905). Nolf ne doute pas que l'incoagulabilité s'établisse chez tous les opérés après l'ablation du foie, à condition que la survie soit suffisante, sous réserves, de l'observation des précautions indiquées (1).

Mann et Magath ont réalisé l'extirpation du foie chez un très grand nombre de chiens dans des conditions particulières. Ils pratiquaient successivement à un mois d'intervalle une fistule d'Eck, la ligature de la veine porte puis l'extirpation du foie. Les sujets ne survivaient que 5 à 11 heures à l'ablation du foie. Les auteurs n'ont pas constaté de troubles de la coagulation. Ils ont observé des trémulations musculaires et des convulsions qu'ils expliquent par la diminution de la glycémie et rapprochent des accidents provoqués par l'insuline en excès (*Arch. of intern. medicin.*, 1922).

L'ablation du foie chez la grenouille est compatible avec la survie prolongée de l'animal.

Chez la grenouille normale le sang obtenu par la section d'un membre ou de la tête se coagule en quelques minutes et se prend en général en masse. Chez la grenouille dont le foie a été excisé j'ai constaté l'incoagulabilité du sang recueilli dans les mêmes conditions. Le sang peut rester absolument liquide sans qu'il se forme la moindre trace de fibrine. L'incoagulabilité absolue n'apparaît que si l'ablation du foie est rigoureusement complète ; l'opération est d'ailleurs délicate car il importe de ménager la perméabilité de la veine cave. Lorsque le sang se coagule après l'opération, la quantité de fibrine m'a toujours paru nettement inférieure à la quantité normale, et on trouve à l'autopsie de petits lobes hépatiques intacts.

(1) Une observation ancienne doit être citée à ce propos. Si on supprime complètement sur un chien vivant le cycle de la grande circulation pour ne laisser au sang d'autre trajet à parcourir que celui de la circulation pulmonaire et du cœur, en moins d'une heure par le fait de cette circulation restreinte toute aptitude à la coagulation spontanée est perdue. Le sang récupère cette aptitude quand on lui permet de nouveau de traverser les capillaires de la circulation générale. Le parenchyme des organes abdominaux jouerait le rôle principal dans le rétablissement de cette propriété. Pavlow, Bohr. L. Frédéricq (cons. aussi p. 161). Mes expériences et celles de M. Nolf complètent et précisent ces observations et expliquent l'inconstance des résultats positifs.

L'incoagulabilité peut apparaître le troisième jour après l'ablation du foie (Doyon, Gautier et Morel, *Biologie*, 1906).

J'ai réalisé le 20 mars 1909 en séance publique devant les membres de la Société de Biologie une expérience concernant l'ablation du foie chez la grenouille. J'ai saigné deux grenouilles par section d'un bras. L'une de ces grenouilles était normale, le sang recueilli s'est coagulé en masse ; le verre qui le contenait pouvait être retourné au bout de quelques minutes sans le moindre écoulement. L'autre grenouille avait subi l'ablation du foie cinq jours auparavant ; le sang recueilli est resté liquide, les globules se sont déposés au fond du verre.

Le professeur Roger a bien voulu m'écrire qu'il avait réalisé avec succès mon expérience.

Si on saigne une grenouille et si on débarrasse entièrement son système circulatoire du sang qu'il contient pour y substituer du sang de grenouille défibriné on constate que la fibrine est régénérée en quelques heures. La régénération n'a pas lieu si l'animal est privé de son foie (Doyon, Gautier, Morel, *Biologie* et *Ac. des sciences*, 1906).

L'ablation totale ou presque totale du foie détermine aussi chez la grenouille des crises tétaniques absolument comparables aux crises provoquées par la strychnine. Les convulsions apparaissent, soit spontanément, soit au moment où on prend la grenouille, soit sous l'influence d'un choc dès le quatrième ou cinquième jour après l'opération, parfois même dès la quinzième heure. La mort survient en général 4 ou 5 jours après l'ablation, mais pas toujours à la suite d'une crise. Je citerai le cas suivant à titre d'exemple. Six jours après l'ablation du foie apparaissent de violentes crises tétaniques. On saigne immédiatement la grenouille à blanc par section d'un bras. Le sang très rouge s'est maintenu absolument liquide sans présenter trace de fibrine. On lie la patte mutilée. La grenouille est restée remarquablement vivace toute la journée cherchant à s'échapper en sautant absolument comme une grenouille normale. Le lendemain matin, l'animal paraissant affaibli, on coupe l'autre patte antérieure sans pouvoir obtenir du sang. On ne peut recueillir qu'une goutte d'un liquide incolore dans le cœur ; cette goutte ne se coagula pas. A l'autopsie le foie est bien enlevé ; il ne reste en dehors des ligatures que des moignons cautérisés avec soin, veine cave perméable. Aucune trace de congestion des reins, de l'intestin.

L'ablation du foie détermine aussi chez la grenouille des lésions rénales qui portent exclusivement sur le protoplasme et consistent essentiellement dans l'apparition de vacuoles et de grains dans la région supranucléolaire des *tubuli contorti* (Doyon et Policard, *Biologie*, 1906, 1908, 1909).

L'ablation du foie paraît déterminer une diminution considérable de la quantité du sang, fait déjà signalé par Kunde en 1850.

Nolf a observé l'incoagulabilité du sang et des crises convulsives après

l'ablation du foie chez Scyllium (Poissons). [*Bulletin A. roy. Belgique*, 1905]. Chahovitch a eu des résultats positifs chez certains poissons. Après l'ablation du foie il a d'une manière très habituelle observé des trémulations fibrillaires et d'une manière très inconstante et à la phase terminale l'incoagulabilité du sang.

b) **Oblitération des artères du foie.** — J'ai observé l'incoagulabilité du sang et la disparition du fibrinogène du plasma à la suite de l'oblitération des artères du foie au moyen de la paraffine. L'observation concerne un chien de 14 kilogrammes en digestion. Injection de 1 centigramme de morphine. Anesthésie au chloroforme. A 10 h. 3/4 première prise de 40 grammes de sang en vue d'un dosage de fibrinogène. A 11 heures injection de 35 grammes environ de paraffine, fusible à 40°, dans le bout central de l'artère pancréatico-duodénale. Nouvelles prises de sang de 40 grammes chacune à 4 h. 30 et 4 h. 45. Mort à 8 heures. Le sang recueilli une heure avant la mort et au moment de la mort n'a pas coagulé. Fibringène : 2 gr. 14 avant l'opération, 0,28 une heure avant la mort. Pas de caillots dans les veines. Les intestins sont très congestionnés, noirs par places et contiennent un peu de sang. Les artères hépatique, coronaire, stomachique, splénique, gastro-épiploïque sont oblitérées par la paraffine; la mésentérique supérieure est perméable. Le foie au microscope, présente une congestion intense (*Biologie* 1905).

La suppression complète de l'afflux artériel au foie n'est pas facile à réaliser chez le chien en raison du très grand nombre de communications des artères entre elles. La ligature du tronc cœliaque et de la mésentérique supérieure pratiquée après l'ablation de l'intestin détermine des convulsions, une diminution sensible de la teneur du sang en fibrinogène. L'ablation seule des intestins est sans effet. Si la survie est un peu longue on constate même une augmentation de la fibrine. Cette substance se régénère, malgré l'ablation de l'intestin, après la saignée ou la défibrination totale du sang.

La ligature du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure détermine chez le chien en quelques heures des lésions rénales graves. Les lésions ne frappent pas tous les tubes urinaires. Les altérations sont strictement localisées au segment à bordure striée et à bâtonnets. Elles consistent en la nécrose des éléments épithéliaux caractérisée par l'homogénéisation du protoplasme, la disparition de la bordure striée et des bâtonnets, la déformation et le ratatinement du noyau avec transformation pycnotique, l'émission de boules sarcodiques dans la lumière tubulaire (Doyon et Policard, *Biologie*, 1906).

J'ai aussi constaté avec Policard en 1907 que, chez le chien, la suppression complète de tout afflux artériel au foie détermine fatalement des crises convulsives très intenses qui débutent par des secousses isolées puis se généralisent (*Biologie*, *Acad. des sciences*, 1907). Avec Ed. Dufourt j'ai vu que la formation de l'urée est entravée. Le rapport de l'urée à l'azote total dans l'urine baisse considérablement (*Arch. de Phys.*, 1898).

c. **Action du chloroforme.** — J'ai montré dès 1905 que le chloroforme provoque des effets inverses suivant qu'il est employé *in vitro* ou *in vivo*.

In vitro le chloroforme provoque la coagulation instantanée du sang. *In vivo* : administré par la voie gastrique ou par la voie sous-cutanée et même parfois en inhalation, le chloroforme détermine, à certaines doses, parallèlement : l'incoagulabilité du sang, la nécrose du foie, la disparition du fibrinogène du plasma et l'incoagulabilité définitive du sang. Le chloroforme exerce une action élective sur le foie à l'exclusion de toute action sur les autres organes, sauf cependant le rein (J'ai noté aussi de l'hyperleucocytose). La disparition du fibrinogène et l'incoagulabilité du sang dépendent de la nécrose du foie. Lorsque les lésions du foie sont pour un motif quelconque (rejet d'une partie du chloroforme, vomissements...) peu accusées, on observe de l'ictère, les modifications du sang sont peu sensibles, le sang se coagule plus ou moins normalement.

Le moyen le plus sûr d'obtenir la nécrose du foie consiste à donner le chloroforme par la voie gastrique (2 grammes par kilogramme) mêlé à de l'huile pour éviter une action irritante locale. Les animaux meurent en général après 3 ou 4 jours. Peu ou pas d'ictère. Une ou deux doses répétées à 24 heures d'intervalle suffisent. La voie sous-cutanée donne des résultats plus incertains et moins complets.

Absorbé par inhalation le chloroforme exerce aussi une action sur le foie et le sang. J'ai vu qu'une seule et relativement courte anesthésie peut suffire à provoquer la nécrose totale du foie et l'incoagulabilité du sang par disparition du fibrinogène. Mais le fait est exceptionnel et les conditions dans lesquelles il peut apparaître sont inconnues.

Il s'agissait d'un chien de taille moyenne âgé de 8 à 10 ans, paraissant en très bonne santé et remarquablement turbulent. Anesthésie par inhalation de chloroforme pur pendant 35 minutes. Trois échantillons de sang de 20 grammes chacun environ sont prélevés le premier jour : le premier immédiatement avant l'anesthésie, le second immédiatement après, le troisième deux heures après la cessation de l'anesthésie. Ces trois dosages ont donné 2 gr. 3 de fibrine pour 1.000 de sang ; le sang s'était coagulé normalement en masse, caillot dur. Le lendemain on a prélevé de nouveau plusieurs échantillons de sang . Le sang recueilli à ce moment n'a jamais coagulé ; il ne contenait plus que des traces de fibrine. Le chien est mort 28 heures après l'anesthésie. Le foie était jaune et présentait à l'examen microscopique de la nécrose de coagulation très accusée et généralisée. Les reins présentaient de la sclérose corticale et médullaire. Urines très colorées en jaune orangé. Albumine, quantités considérables d'urobiline, réaction de Gmelin nette mais peu accusée.

En général, le lendemain de toute anesthésie on observe une augmentation de la fibrine due, comme j'ai pu m'en assurer par des expériences comparatives, aux prises successives de sang.

En clinique les chirurgiens ont observé des faits comparables. On a vu à la suite d'opérations graves faites sous anesthésie chloroformique,

survenir d'une façon absolument imprévue l'ictère grave, l'incoagulabilité du sang et la mort. Les accidents et la mort étaient généralement attribués soit au choc, soit à la résorption de produits septiques. Le chloroforme suffit à provoquer l'ictère grave et la mort. Mais des faits de cet ordre sont exceptionnels et les conditions qui les déterminent sont inconnues (*Biologie*, 1905 et 1909 ; *J. de Phys. et de Pathol. gén.*, 1905 ; *Ac. des sciences*, 1909).

Néanmoins toute anesthésie au chloroforme exerce une action nécrosante sur le foie, action qui se poursuit après la cessation de l'inhalation. En général, les lésions présentent les mêmes caractères généraux que celles provoquées par l'ingestion, prédominent dans la région sus-hépatique des lobules, mais sont parcellaires, très discrètes et limitées à quelques cellules (Doyon et Policard, *Biologie*, 1909).

Whipple et Hurwitz en Amérique ont confirmé ces faits que j'ai découverts et mes conclusions. Ces auteurs ont vu que chez le chien toute anesthésie chloroformique un peu prolongée provoque des lésions hépatiques et une baisse considérable de la teneur en fibrinogène du sang. Le fibrinogène peut disparaître. Il réapparaît au fur et à mesure que le foie répare ses lésions. Whipple et Hurwitz affirment que la teneur en fibrinogène est un excellent indice de l'activité hépatique et concluent nettement que le fibrinogène prend naissance dans le foie ou tout au moins que la production du fibrinogène dépend étroitement de l'activité du foie (*J. of experimental medicine*, 1912). En France, Rathery et Sanson ont confirmé les résultats histologiques obtenus par Policard et par moi.

Postérieurement à mes travaux Nolf a observé l'action thromboplastique du chloroforme sur le plasma oxalaté des mammifères, le plasma d'oiseau et les solutions pures de fibrinogène. Lisbonne a observé la même action sur les liquides d'ascite, de pleurite et d'hydrocèles symptomatiques (les liquides d'hydrocèles essentiels ne sont pas précipités). D'après Mechkovitch le chloral coagule directement le fibrinogène (*Biologie*, *passim*).

d. **Conditions diverses.** — Le phosphore, l'acide arsénieux, les sérums hépato-toxiques, provoquent parallèlement des lésions hépatiques, la baisse ou la disparition du fibrinogène du plasma et l'incoagulabilité du sang. Plus l'altération est accusée, moins il y a de fibrinogène. Toutefois il faut savoir que ces différents moyens d'altérer la cellule hépatique ont une valeur inégale. On ne connaît pas avec certitude les conditions d'action de certains de ces moyens dont l'efficacité sur la cellule hépatique n'est pas constante. Il faut donc être prévenu de la possibilité d'échecs.

Phosphore. — Le phosphore est d'une efficacité certaine chez le chien. Les animaux recevaient tous les jours, par l'estomac, 1 à 2 centimètres cubes d'une huile phosphorée à 1 o/o. Avant toute injection on prati-

quait une première saignée de 50 centimètres cubes dans une carotide. Le sang était recueilli sur 0,3 de fluorure o/oo et centrifugé ; le fibrinogène dosé par la méthode de Reye (voir p. 138). Lorsque l'état de l'animal faisait prévoir la mort prochaine on pratiquait dans les mêmes conditions une seconde saignée ; le chien était ensuite sacrifié pour permettre l'exploration du cœur et des vaisseaux. Dans quelques cas j'ai pratiqué une saignée à une période intermédiaire. L'augmentation passagère du fibrinogène est la conséquence de la première saignée. Le sang des prises pratiquées peu avant la mort restait liquide et ne contenait plus que des traces de fibrine (dès le sixième jour). Lorsque le plasma contient encore une quantité appréciable de fibrinogène il se forme dans le sang un caillot qui se désagrège et se dissout en partie à la moindre agitation. Chez le coq dans l'intoxication subaiguë la mort peut survenir au bout de quatre semaines sans que le foie présente une dégénérescence appréciable ; le plasma contient dans ces conditions une quantité abondante de fibrinogène et le sang coagule pour ainsi dire instantanément.

Le fait que le sang peut rester liquide dans l'intoxication phosphorée est connu très anciennement et signalé par Jacoby. Corin et Ansiaux ont vu que dans ces conditions le plasma ne contient plus de fibrinogène. Toutefois ces auteurs estiment que le fait dépend des lésions intestinales. D'après Corin et Ansiaux, la fibrine formée par l'intestin serait détruite par le foie. J'estime que la disparition du fibrinogène dépend des seules lésions hépatiques (*Biologie*, 1905).

Acide arsénieux. — L'injection intraveineuse d'une solution d'acide arsénieux peut déterminer en un temps très court des lésions hépatiques et une baisse de la teneur en fibrine du sang. Dans un cas on prélève à un très fort chien un petit fragment de foie en vue d'un examen histologique et 20 grammes de sang environ. Immédiatement après on injecte dans la saphène 35 centimètres cubes d'une solution saturée à la température du laboratoire d'acide arsénieux cristallisé. Un second échantillon de sang est prélevé quinze minutes après l'injection. Pendant l'agonie, une heure vingt minutes après l'injection on prélève un troisième échantillon carotidien et un second échantillon de foie. Le sang contenait 3 gr. 5 de fibrine avant l'injection, 3 gr. 5 quinze minutes après l'injection, 2 gr. 4 au moment de la mort. Le foie au moment de la mort était très altéré (aspect vitreux, porcelainé, condensé du protoplasme, beaucoup de cellules fusionnées, surtout au centre des lobules...). Doyon et Policard (*Biologie*, 1909).

L'acide arsénieux cristallisé peut être donné par voie buccale, inclus dans des morceaux de viande, à très hautes doses, à des chiens sans inconvénient. Les animaux ne tardent pas à vomir. Pour assurer l'absorption et provoquer la mort il faut lier l'œsophage. Broyé avec de l'huile, l'acide arsénieux n'est pas absorbé. Dans un cas j'ai donné tous les jours pendant quatre mois un gramme d'acide arsénieux broyé avec de l'huile par la sonde stomacale à un chien. L'animal n'a jamais présenté le moindre

trouble. Il avait pris deux kilogrammes. Mort par saignée. Dans les organes frais moins de 0 gr. 0003 d'arsenic (foie, cerveau, poils) (en coll. avec A. Morel, *Biologie*, 1906).

Sérum hépato-toxique. — Il est très difficile de préparer un sérum hépato-toxique actif. On ne connaît pas les conditions d'une bonne préparation. J'ai cependant, avec Petitjean, réussi dans un cas chez le chien. Un canard reçut trois injections de pulpe hépatique broyée, mêlée à un peu de sérum physiologique, 18, 15 et 6 grammes, les 29 novembre, 17 décembre, 10 janvier. Le canard fut saigné le 23 janvier. On obtint après centrifugation, 40 centimètres cubes de sérum qui fut injecté en une fois dans le péritoine d'un chien de 4 kgr. 600. Bientôt l'animal maigrit, refuse de manger, présente de l'abattement, tombe à terre lorsqu'on essaie de le faire marcher. Pas d'ictère. Traces d'albumine. Le 18 février le chien est sacrifié. Le sang donne de tout petits caillots qui se redissolvent à la moindre agitation. Un tout petit caillot persiste cependant; 0 gr. 8 de fibrinogène pour 1000 de sang. Foie jaune très altéré. Nécrobiose. Foyers d'histolyse. Cellules hépatiques détruites. Nombreuses vacuoles. Hépatite parenchymateuse aiguë. Leucocytes polynucléaires abondants. Points de congestion énorme. Capillaires radiés pleins de sang, refoulant les cellules hépatiques. Très nombreuses cellules rondes embryonnaires dans certains espaces portes (*Biologie*, 1906).

Et. Martin, frappé de l'énorme congestion du foie dans les cas de mort par submersion s'est demandé si l'incoagulabilité du sang des noyés ne dépendrait pas d'une lésion du foie. De fait, Et. Martin a constaté qu'après la submersion le sang du chien ne contient pas ou presque plus de fibrine. Le foie présente des lésions (*th.* Fidon, Lyon, 1906).

Après la ligature temporaire des veines rénales, on peut constater l'incoagulabilité du sang. On observe des lésions hépatiques graves (nécrose). Chirié et A. Mayer (*Biologie*, 1908).

e) **Fibrinogène hépatique.** — J'ai constaté, avec A. Morel, qu'on peut entraîner par le chlorure de sodium à 1 o/o du foie (et il est vrai de tous les tissus privés de sang) une matière albuminoïde qu'aucune réaction ne permet de différencier du fibrinogène (*Biologie*, 1909).

L'ensemble de ces faits et d'autres qui seront exposés à propos de la régénération de la fibrine après la défibrination totale (page 140), m'ont conduit à admettre que le fibrinogène du plasma provient du foie. Je ne conteste pas d'ailleurs que d'autres organes soient capables de suppléer la glande hépatique. Il existe de nombreux exemples démontrant l'extension d'une fonction. Le foie est le grenier dans lequel tous les tissus puisent le glycogène, mais ils peuvent eux-mêmes constituer une réserve

de cette substance. Le foie est le générateur principal de l'antithrombine, mais d'autres organes sont capables de libérer une substance anticoagulante comparable (voir p. 144). Il en est de même sans doute pour le fibrinogène.

Plusieurs physiologistes américains, depuis (Mills, Mathews) ont étudié le fibrinogène des tissus et lui attribuent un rôle important dans la coagulation (voir p. 114, 134).

IV

PROCÉDÉS POUR OBTENIR LE PLASMA

ANTICOAGULANTS

Le plasma est très instable et difficile à obtenir pur. Il faut retarder ou empêcher la coagulation du sang et centrifuger immédiatement.

1° ***Sang de mammifère.*** — Le plasma du sang des mammifères ne peut pratiquement être isolé que si le sang a été rendu incoagulable par addition *in vitro* d'une substance anticoagulante ou si, avant la prise, on a injecté à l'animal une substance provoquant une secrétion interne (antithrombine) active. Le sang du cheval refroidi à 0° se coagule cependant lentement et permet l'isolement du plasma mais le liquide obtenu dans ces conditions est très instable et peu maniable.

2° ***Sang d'oiseau.*** — Ce sang résiste remarquablement à la coagulation à condition qu'il ait été recueilli directement dans un vaisseau rigoureusement à l'abri du contact des tissus. Si on centrifuge aussitôt le sang recueilli, on peut isoler le plasma et le conserver pendant plusieurs semaines.

D'une manière générale la séparation aussi parfaite que possible des éléments figurés du sang par une centrifugation rapide et prolongée est une condition nécessaire à la conservation du plasma. Toujours la coagulation débute aux points où s'accumulent les leucocytes ou au niveau de la couche leucocytaire dans le sang centrifugé. Les leucocytes sont toujours le point de départ du caillot. (Peut-être chez les mammifères faut-il attribuer le rôle principal aux plaquettes?)

3° ***Sang conservé dans une veine entre deux ligatures.*** — Le sang conservé entre deux ligatures dans un segment du système circulatoire reste liquide. L'expérience est pratiquée de préférence sur un che-

val. L'animal est assommé par un coup de marteau sur le front. Incision sur la ligne médiane au devant de la trachée à la partie inférieure du cou. Isolement d'une jugulaire sur une petite étendue avec les doigts et le scalpel ; ligature. L'animal une fois saigné par le procédé usuel dans les abattoirs (large incision au niveau de la fourchette du sternum), la jugulaire est disséquée jusqu'au niveau de sa bifurcation supérieure, les collatérales liées, puis on fait refluer le plus de sang possible dans le segment veineux et on lie le bout supérieur. La veine bien isolée de ses enveloppes celluleuses est suspendue à l'air libre dans un endroit frais. Les globules rouges plus lourds se déposent au fond, les globules blancs au-dessus, le plasma surnage. Si on attend un temps suffisant le segment vasculaire sèche au point d'offrir la consistance de la corne. Le plasma est transformé en une laque dure, transparente, qui reprise par l'eau se dissout ; le liquide est susceptible de se coaguler même après filtration, Hewson 1770, Léon Frédéricq, Frantz Glénard, etc... Il est juste de dire que l'expérience n'a pas une signification absolue ; à une observation attentive on constate peu à peu la formation d'un petit caillot plasmatique blanc au niveau de la couche des leucocytes. La persistance de l'état liquide s'explique évidemment par le défaut d'adhérence des leucocytes aux parois lisses des vaisseaux, car d'une manière générale l'altération de la membrane interne d'un vaisseau provoque la formation d'un caillot au point même altéré qui est aussi le siège de l'accumulation de leucocytes.

4° ***Epanchements dans les articulations et les séreuses.*** — Le sang épanché dans les articulations et les séreuses et retiré par ponction est généralement incoagulable et ne contient pas de fibrinogène. On tend à admettre que le sang s'est coagulé puis a été brassé et qu'il y a eu fibrinolyse. Les avis ne sont cependant pas unanimes.

5° ***Sels. Sucres.*** — Les solutions concentrées de divers sels neutres, chlorure de sodium, sulfate de magnésie, sulfate de soude (Hewson 1770, Denis de Commercy, Al. Schmidt) ou de sucre de canne (J. Muller) s'opposent à la coagulation du sang *in vitro*. Il suffit d'un volume d'une solution de sulfate de magnésie contenant 25 à 28 o/o de sel pour 3 ou 4 volumes de sang... Les solutions concentrées de sels neutres empêchent la thrombine de se former et même, si elle est constituée, d'agir.

Le carbonate sodique anhydre s'oppose à la coagulation à la dose de 3 gr. 5 pour 1 litre de sang. On emploie assez généralement la solution saturée de carbonate de soude pour relier à l'artère, chez le chien, le manomètre à mercure destiné à enregistrer la pression (La pénétration sous pression de doses même relativement minimes de la solution expose à des accidents et même à la mort).

6° ***Décalcifiants. Rôle du calcium.*** — A petites doses, certains sels provoquent la coagulation et même sont nécessaires. Le calcium en

particulier est nécessaire à la formation de l'agent coagulant, fibrin-ferment, thrombine. Il n'est pas nécessaire à la précipitation de la fibrine typique une fois la thrombine active formée. Le calcium est nécessaire à la première phase de la coagulation ; il n'est pas nécessaire à la seconde. Les expériences suivantes viennent à l'appui de ces conclusions.

Si on reçoit du sang directement au sortir du vaisseau dans un vase contenant de l'oxalate de potasse pulvérisé ou une solution d'oxalate et si on agite vigoureusement, le mélange, la coagulation ne se produit pas, pourvu qu'on ait employé la dose nécessaire (1 à 2 grammes d'oxalate pour 1 litre de sang. On obtient le même résultat si on substitue à l'oxalate de potasse soit l'oxalate de soude soit l'oxalate d'ammoniaque dans les mêmes proportions. Les fluorures, notamment le fluorure de sodium (à la dose de 1 à 2 grammes), les savons d'alcalis (à la dose de 5 à 10 grammes) possèdent les mêmes propriétés.

Si on prend les sangs oxalatés, fluorés ou savonnés et si on leur ajoute une solution de chlorure de calcium ou de sulfate de calcium ou en général un sel soluble de calcium on provoque la coagulation. Le même résultat est obtenu si au lieu d'un sel de calcium on ajoute un sel de strontiane, mais non pas un sel de baryte ou de magnésie (Arthus et Pagès, 1890).

Les décalcifiants ne manifestent de pouvoir anticoagulant que si le mélange avec le sang a lieu immédiatement après la saignée. Si la coagulation est amorcée l'addition d'oxalate, de fluorure... est inefficace.

Le sang (ou le plasma) décalcifié ne se coagule pas parce qu'il ne contient pas de thrombine active. Si on ajoute à ces liquides du sérum frais (contenant de la thrombine) la coagulation se produit. Des solutions de fibrinogène et de thrombine ne renfermant que des traces infimes de calcium donnent néanmoins une fibrine typique. L'addition de chlorure de calcium accélère la coagulation, mais est sans influence sur la quantité de fibrine formée. La chaux n'est pas indispensable à la précipitation de la fibrine. A petites doses elle favorise cependant cette réaction, à forte dose elle l'empêche. Injectée dans les veines en solution dans l'eau salée physiologique à raison de 10 0/0 et à la dose de 0,2 par kilogramme d'animal, le chlorure de calcium provoque la coagulation du sang. Les chirurgiens recommandent le chlorure de calcium par la bouche dans les hémorragies.

Le rôle du calcium, tel que nous l'avons exposé, dans la formation de la thrombine, a été mis en évidence principalement par Pekelharing et par Hammarsten.

Je rappelle que la thrombine active (anciennement désignée, sous le nom de fibrin-ferment) est considérée comme ayant une double origine : les cellules blanches du sang, particulièrement les plaquettes, et la prothrombine du plasma. La formation de la thrombine active aux dépens de ces deux éléments paraît ne pouvoir être réalisée qu'en présence de calcium. Le calcium ne paraît pas suffire à activer la prothrombine du

plasma en l'absence de tout produit d'origine leucocytaire (1). Je rappelle aussi que les tissus de nos organes possèdent le pouvoir de renforcer le pouvoir coagulant du sérum et de provoquer la coagulation. Mais l'action des tissus ne peut s'exercer qu'en présence de calcium. Le plasma décalcifié est coagulé par le sérum. Le suc tissulaire ne coagule ce plasma qu'après recalcification. Il y a donc à ce point de vue une différence entre la thrombine du sérum et l'agent des tissus. Cette différence est peut être seulement apparente, puisque la thrombine du sérum n'a pu se former qu'en présence de calcium ?

Les chirurgiens ont souvent l'obligation de pratiquer la transfusion du sang. Sans doute il est possible de faire passer directement le sang d'un homme à un autre sujet. Mais il est préférable de recueillir d'abord le sang en le rendant incoagulable, puis de l'injecter ensuite dans les veines des malades. Il faut donc disposer d'une substance anticoagulante inoffensive. Les oxalates, fluorures, sont toxiques. On utilise en général le citrate de soude qui est anticoagulant *in vitro* et relativement inoffensif. On emploie surtout le citrate trisodique, à la dose de 1 à 3 grammes environ pour 1 litre de sang. Le citrate de soude se transforme en citrate de calcium qui reste en solution. Le calcium est nécessaire à la coagulation, mais doit être à l'état d'ions libres. Si le sel de calcium reste entièrement à l'état de molécule dissoute, la coagulation ne se produit pas. Il en est ainsi avec le citrate de calcium (Sabatani). Le citrate de soude ne précipite pas la chaux comme les oxalates et les fluorures, mais le résultat est le même.

Injecté à certaines doses dans les veines, le citrate de soude possède, d'après certains auteurs, une action hémostatique. Ce sel est peu toxique. Il n'est cependant pas complètement inoffensif. Injecté trop rapidement et à doses un peu fortes il peut provoquer des accidents nerveux et la mort. Il augmente dans ces conditions la coagulabilité, peut-être en diminuant le nombre des plaquettes et en libérant du cytozyme. Plusieurs auteurs, Rosenthal et Baer en Amérique, Juge en France ont utilisé cette action paradoxale pour combattre les hémorragies (*Arch. intern. medicine*, Chicago, XXXIII, etc...). Chez la grenouille j'ai observé des trémulations fibrillaires.

7° ***Divers.*** — A. Lumière a trouvé aux sels d'acides polybasiques (mucates, aconitates, sulfosalicylates, etc., des propriétés anticoagulantes analogues à celles du citrate de soude. Le mucate de soude qui empêche *in vitro* la coagulation à la dose de 4 o/oo et les autres composés polybasiques qui agissent de la même manière à la concentration de 10 o/oo

(1) Consulter : E. Zunz et Paul Gyœrgy. *Arch. intern. Phys.*, 1914-1920. Le plasma oxalaté de lapin filtré sur filtre Berkefeld et ne se coagulant pas par la seule recalcification, parvient à se coaguler en présence de calcium après addition de sucs appropriés d'acides aminés de peptides, de protéoses. Le cystozyme exerce le même effet, etc.

produisent un effet inverse quand ils sont injectés dans le sang ; ils raccourcissent le temps de coagulation *in vivo*.

J'ai comparé avec Sarvonat l'action exercée *in vitro* sur la coagulation du sang, par le sel de soude des dérivés de l'anhydride phosphorique. L'orthophosphate de soude n'exerce pas d'action anticoagulante aux doses auxquelles agissent le métaphosphate et le pyrophosphate. Le métaphosphate et le nucléinate de soude (voir p. 149) sont anticoagulants à dose équivalente de phosphore. Les glycérophosphates et les lécithines dérivées de l'acide orthophosphorique sont inactifs aux mêmes doses (*Biologie*, 1913).

Certains arsenicaux (salvarsan, néo-salvarsan, etc., rendent d'une façon à peu près constante le sang incoagulable *in vitro* et *in vivo*. En solution aqueuse le sang est hémolysé (Fleig, Tzanck, Flandin, Vial). L'hémolyse peut être évitée en dissolvant le médicament dans une solution alcaline faible (voir Vial, *Thèse pharmacie*, Lyon, 1922).

A. Lumière et H. Couturier ont signalé l'action anticoagulante *in vivo* et *in vitro* des sels de zinc (1/2000 de sulfate de zinc *in vitro*, 5 milligrammes par kilogramme d'animal dans les veines du cobaye). *Ac. sc.* t. CLXXX.

D'après Léon Launoy l'addition au sang normal des dérivés sulfitiques des aminophénols empêche *in vitro* et *in vivo* la coagulation du sang. D'après Ed. Zunz et J. la Barre la choline empêche la formation de la thrombine.

Les sels des terres rares à la dose de 2 grammes par litre rendent le sang incoagulable *in vitro*. Les sels de thorium à doses plus élevées (Frouin, Mercier).

8° ***Extraits d'organes. Substances agissant indirectement.*** — Pour empêcher la coagulation *in vitro* on peut aussi utiliser l'extrait de sangsues (Haykraft), des nucléo-protéides, les acides nucléiques (Doyon), l'héparine de Howell, une substance anti-coagulante non phosphorée que j'ai pu extraire des organes avec J. Vial (voir p. 145), le suc hépato-pancréatique de l'écrevisse recueilli directement dans l'estomac.

On peut aussi, chez quelques espèces, injecter dans le sang, certaines substances, telle que la peptone, l'atropine, la morphine qui provoquent une réaction de l'organisme et le passage dans le sang d'une antithrombine. Le sang recueilli est centrifugé.

V

AGENTS COAGULANTS DU SÉRUM ET DES TISSUS

1° ***Sérum. Fibrin-ferment ou thrombine.*** — Le sérum possède des propriétés coagulantes dues à une substance qui ne préexiste pas dans le plasma. Il y a peu d'années encore cette substance était considérée, à la suite d'A. Schmidt, comme un ferment. Actuellement on est plus réservé. Le nom de thrombine a l'avantage de ne rien préjuger.

On obtient la thrombine en ajoutant au sérum plusieurs volumes d'alcool fort. La substance active est précipitée. On l'abandonne au contact de l'alcool pendant un temps prolongé, puis on la reprend par l'eau (Al. Schmidt).

Pour manifester la présence de la thrombine on peut avoir recours comme réactifs soit à des solutions pures de fibrinogène, soit comme l'a montré Buchanan (1) le premier, en 1845, à des exsudats séreux contenant du fibrinogène mais non spontanément coagulables, liquides d'hycèles, sérosités péricardique et péritonéale, soit à du plasma de cheval séparé à 0° soit à du plasma d'oiseau. On peut aussi utiliser le plasma du sang magnésié (3 de sang, 1 d'une solution saturée de sulfate de magnésie dilué à 10-20 volumes d'eau distillée ou du plasma de chien oxalaté ou fluoré à 2 à 3 0/00.

La thrombine en solution, devient inactive à 75°, à l'état sec elle résiste à une température plus élevée. Elle agit le mieux à 40°, mais l'accord n'est pas fait sur tous ces points. Le froid suspend ses propriétés sans la détruire, même à — 180 (Chanoz et Doyon). Un léger excès d'alcali ou d'acide agit de même; l'activité réapparaît après neutralisation. De grandes quantités d'alcalis ou d'acides détruisent la substance. Les sels de chaux, de baryum, de strontium favorisent son action. Il faut tenir compte de la dose des sels surajoutés. Un certain équilibre salin est nécessaire à la coagulation. Les sels qui précipitent à haute dose la coagulation peuvent rendre le phénomène plus difficile à faible dose ou inversement.

L'origine de la thrombine est rattachée pour une part tout au moins à une sécrétion des globules blancs. On a été plus loin. On s'est demandé si la libération de la substance active n'avait pas lieu par destruction anatomique des leucocytes. La destruction n'est pas prouvé. Sans doute, dans le sang défibriné on trouve moins de leucocytes que dans le sang avant

(1) Médecin à Glasgow.

la coagulation, mais si, au lieu d'employer la méthode des numérations successives, on a recours à l'observation directe au microscope on constate que les leucocytes sont très vivants et simplement maintenus dans les mailles ou fixés sur les parois des vases (Jolly). D'autre part la dissolution totale des globules, au moment même de la prise de sang, empêche la coagulation. Le sang directement reçu dans 20 volumes environ d'eau distillée ne se coagule pas ou se coagule après plusieurs jours. L'eau distillée dissout les globules. Le sang reçu directement dans 20 volumes de la solution physiologique de chlorure de sodium se coagule dans les délais normaux. La solution physiologique ne détruit pas les globules.

La sécrétion de la substance active se produit toutes les fois que les globules blancs adhèrent à un corps étranger ou à la paroi lésée d'un vaisseau. Le simple contact ne paraît pas suffire.

Certains auteurs rattachent plus particulièrement chez les mammifères l'origine de la thrombine aux plaquettes [Bordet.....].

La thrombine ne préexiste pas dans le plasma. Si on reçoit directement du sang dans de l'alcool au sortir du vaisseau on n'obtient pas de thrombine (Al. Schmidt). On admet assez généralement actuellement que la thrombine active est formée de deux substances et a une double origine. Un des éléments provient des leucocytes ou plaquettes et ne serait libéré que dans le sang extravasé ou d'une manière plus générale lorsque ces agents adhèrent à un corps étranger. L'autre élément préexisterait dans le plasma. Ces deux éléments ont reçu chacun des noms différents par les auteurs qui les ont admis et étudiés. La superposition n'est cependant pas rigoureusement exacte. Il faut tenir compte de l'imprécision fréquente des faits et de la différence des conditions expérimentales. Au total cependant l'élément d'origine leucocytaire est connu sous les noms de thrombokinase (Morawitz), cytozyme (Fuld), thrombozyme (Nolf) et correspond avec quelques différences aux substances zymoplastiques admises par Al. Schmidt. L'élément préexistant dans le plasma est désigné sous les noms de thrombogène (Morawitz, Nolf), sérozyme (Bordet qui distingue aussi une prosérozyme), plasmozyme (Fuld) et était déjà admis par Al. Schmidt sous l'appellation de prothrombine.

D'après certains auteurs l'élément actif sécrété par les leucocytes ou les plaquettes serait un lipoïde proche des lécithines probablement la céphaline (1). Cet élément pourrait s'obtenir aisément en solution dans l'alcool, le chloroforme. Le lipoïde libéré s'unirait à l'élément préexistant dans le plasma [protéine désignée sous le nom de sérozyme], pour former la thrombine active du sérum. La thrombine combinée au fibrinogène du plasma constitue la fibrine du caillot. Rappelons que la transformation de la prothrombine inactive en thrombine active ne peut avoir lieu qu'en présence d'ions Ca libres. Toutefois la thrombine constituée

(1) Wooldridge, Howell, Mills, Bordet et Delange, Nolf, consulter page 114.

n'a pas besoin d'un sel de calcium soluble pour la précipitation de la fibrine. Peut-être parce que la thrombine est déjà un composé calcique?

Il n'est pas inutile d'insister sur la différence des conceptions anciennes et actuelles. On rapporte actuellement à un lipoïde l'action autrefois attribuée à un ferment. S'agit-il bien du même agent? L'avenir expliquera des différences qui tiennent peut-être à la diversité des conditions expérimentales.

L'idée de la nature fermentative du processus de la coagulation date d'Al. Schmidt qui, d'ailleurs, ne soutint cette opinion qu'après des hésitations et avec des variations. Al. Schmidt invoquait les arguments suivants : De petites quantités de substance active peuvent provoquer une coagulation de la totalité de la fibrine contenue dans le milieu. Le sérum qui prend naissance pendant l'opération contient encore de la substance active avec laquelle on peut encore provoquer des coagulations. La courbe qui exprime l'influence de la température est celle des ferments. Les alcalis, les acides ont une action empêchante. Les sels neutres en concentration modérée sont favorisants. On peut préparer des solutions très actives contenant peu de substances organiques et presque pas de matières albuminoïdes. L'accord n'est cependant pas fait sur tous ces points. On a donné des courbes de température différentes de la rapidité de la réaction, nié l'existence d'une température optima, etc. Je rappelle à ce propos que les divergences peuvent s'expliquer par la complexité du milieu et l'existence de réactions parallèles dont il est difficile de faire la part respective.

On sait que le sérum perd rapidement une fraction importante de son activité par la simple conservation. Il retrouve son activité si on l'alcalinise faiblement par le carbonate de soude, neutralisé ensuite par l'acide acétique (A. Schmidt, Morawitz). La thrombine active (complexe céphaline-calcium-sérozyme?) serait très instable, facilement dissociable, et se transformerait dans le sérum en métathrombine, substance moins active, mais plus stable. Celle-ci pourrait repasser à l'état de thrombine sous l'influence des alcalis ou des acides. On ne peut encore que faire des hypothèses sur la nature de ces diverses transformations, ainsi d'ailleurs que sur le mode de neutralisation de la thrombine par les antithrombines (du plasma de peptone, des organes, hirudine, etc.) qui s'opposent à l'action du sérum.

2° ***Substance active des tissus.*** — L'activité coagulante des tissus est attribuée par beaucoup de physiologistes, en Amérique principalement, à une substance qu'ils désignent sous le nom fibrinogène de tissu et qui serait constituée par un complexe céphaline et protéine très voisin du fibrinogène du plasma et possédant les mêmes propriétés. Le facteur coagulant serait en somme une céphaline très comparable ou identique à celle des éléments figurés du sang. Le fibrinogène de tissu peut être purifié

par précipitation par demi-saturation avec le sulfate d'ammoniaque ou le chlorure de sodium, l'addition d'acide en petites quantités, de CO^2. Il est insoluble dans l'eau distillée, facilement soluble dans les solutions salines alcalines faibles. Il est électro-positif dans ces solutions. Comme la thrombine le fibrinogène de tissu s'unit au fibrinogène et précipite cette substance du plasma, mais seulement en présence de calcium. Pour certains physiologistes américains (Mills) le benzène dissocie le fibrinogène de tissu, sépare la céphaline de la protéine. Pour eux la protéine serait anticoagulante *in vitro* et *in vivo* comme l'hirudine. On reconstitue le tissu fibrinogénique actif en ajoutant un peu d'émulsion de céphaline à une solution diluée de la protéine. La céphaline neutraliserait donc une antithrombine. On verra plus loin que depuis bien des années j'ai donné les moyens d'éliminer les propriétés coagulantes des tissus et de faire apparaître leurs propriétés anticoagulantes (voir p. 144). Le suc tissulaire cru contient aussi un peu de céphaline libre provenant des éléments cellulaires altérés.

3° ***Effets des injections de sérum et de sucs tissulaires dans les veines.*** — Injecté dans les veines le sérum n'est dangereux que s'il est très frais, c'est-à-dire s'il provient d'un sang extrait des vaisseaux depuis quelques minutes. Il peut alors provoquer des thromboses et la mort. Avec le temps le sérum devient inoffensif par suite de la transformation de la thrombine en métathrombine.

La thrombine précipitée du sérum par l'alcool, puis redissoute, est généralement inoffensive.

Injecté chez le chien (1) dans les veines en petite quantité le sérum peut provoquer des phénomènes successifs inverses. La coagulabilité du sang est d'abord augmentée, la respiration peut subir un arrêt momentané, la pression artérielle baisser, puis le choc se dissipe, le sang devient incoagulable. L'incoagulabilité s'explique pour certains auteurs uniquement par la précipitation de la fibrine sur les parois des vaisseaux ; probablement aussi par la présence d'une substance anticoagulante. Delezenne en faisant circuler à travers un foie de chien excisé du sang défibriné, c'est-à-dire contenant du sérum, a remarqué que le pouvoir coagulant de ce sérum disparaît et que le sang se charge d'une antithrombine anticoagulante.

L'injection sous la peau de sérums exerce souvent une action favorable sur les hémorragies réfractaires ; d'après L. Binet la coagulabilité est augmentée puis tardivement diminuée.

Les sucs tissulaires injectés dans les veines provoquent des thromboses et la mort si la dose est considérable. Leur action peut être rapprochée de celle de la thrombine active. Tardivement le sang peut paraître incoagulable, par suite, selon certains auteurs, de la précipitation de fibrine

(1) Il faut tenir compte de l'espèce, le chien réagissant mieux que le lapin (Hédon).

sur les parois des vaisseaux. En fait, on trouve généralement des caillots dans la région portale pouvant s'étendre à l'artère pulmonaire et même à tout l'arbre circulatoire. La présence d'une antithrombine n'est pas admise par tous les auteurs.

L'injection de doses hypotoxiques dans les veines peut provoquer l'immunisation rapide.

Avec le temps les sucs tissulaires perdent leur toxicité. Des différences existent d'ailleurs suivant les espèces. Le cobaye est plus résistant que le chien et le lapin.

La toxicité des sucs tissulaires est due principalement d'après les auteurs américains au fibrinogène de tissu. Pour A. Lumière les extraits tissulaires fraîchement préparés renfermant des mélanges de colloïdes sont le siège de floculations successives auxquelles il rapporte tous les accidents toxiques (A. Lumière et H. Couturier, *Journ. de Phys. et Pathol. gén.*, 1923) (1).

En Amérique on utilise en thérapeutique des préparations de fibrinogène de tissu qui peuvent être données localement par la bouche, ou sous la peau pour combattre les hémorragies, par exemple les hémorragies nasales. L'action du médicament peut s'exercer pendant quelques heures.

VI

FIBRINOGÈNE DU PLASMA ET FIBRINE

La fibrine provient d'une substance qui préexiste dans le plasma et qui a reçu le nom de fibrinogène. On ne sait pas avec certitude si la fibrine résulte d'un dédoublement du fibrinogène ou d'un simple changement d'état physique de cette substance. Les partisans de la première hypothèse estimaient que la coagulation du sang résulte de l'activité d'un ferment (fibrin-ferment) et admettaient le dédoublement du fibrinogène en une globuline qui reste en solution dans le sérum et en fibrine, produit principal, qui se précipite. La globuline serait entraînée dans les précipitations salines avec le fibrinogène, mais sa température de coagulation serait plus élevée, 65°-66° au lieu de 56°. D'autres auteurs admettent que la globuline préexiste dans le plasma à côté du fibrinogène et n'a rien à voir avec la coagulation. La conception chimique a été surtout soutenue par A. Schmidt, Hammarsten. La plupart des physiologistes soutiennent après Duclaux que l'apparition de la fibrine est la conséquence d'un simple changement d'état du fibrinogène (Iscovesco, Friedmann et Friedenthal,

(1) La toxicité des extraits d'organes a été étudiée par un très grand nombre d'auteurs et plus récemment particulièrement par H. Roger.

Hekma, Herzfeld et Klinger, etc.). Plusieurs physiologistes soutiennent que le fibrinogène du plasma se combine avec d'autres éléments (céphaline, fibrinogène de tissu) et que la fibrine a une constitution un peu différente suivant le processus de coagulation, c'est-à-dire suivant que le sang se coagule avec ou sans l'intervention des sucs tissulaires (Mills, Mathews).

Les quantités de fibrinogène de plasma et de fibrine obtenues d'un même sang ne sont nullement équivalentes. On ne trouve pas les mêmes chiffres. Les quantités de fibrinogène dépassent généralement les quantités de fibrine. Les variations dépendent de la différence des méthodes de préparation, des difficultés à obtenir les substances pures, de la présence fréquente de substances anticoagulantes, etc.

Fibrinogène du plasma. — Pour la plupart des auteurs le fibrinogène est une globuline. Cette substance est sans doute spécifique pour chaque espèce. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans les solutions salines diluées, coagulable à 56°, précipitable pour une large part par addition de chlorure de sodium saturé.

Le fibrinogène contient dans sa molécule, environ 14 o/o d'un lipoïde qui est probablement de la céphaline.

Le fibrinogène existe dans le plasma sanguin, la lymphe et aussi dans les liquides d'hydrocèle, de pleurite, d'ascite qui sont comparables au plasma sanguin sauf qu'ils ne se coagulent pas spontanément. Tous les organes contiennent aussi une substance comparable ou identique au fibrinogène du plasma. J'ai montré notamment, avec A. Morel, qu'on entraîne, au moyen d'une circulation artificielle par la veine porte, par le chlorure de sodium à 1 o/o, du foie préalablement bien lavé et privé de sang et d'une manière générale de tous les tissus, une substance albuminoïde qu'aucune réaction ne permet de différencier du fibrinogène (voir p. 126). Ce fibrinogène des tissus a été ultérieurement étudié par plusieurs physiologistes qui lui attribuent un rôle important dans la coagulation (voir p. 114).

Le fibrinogène a été isolé pour la première fois du plasma par Denis (1) de Commercy. Le nom est dû à Virchow.

On peut doser le fibrinogène du plasma en soumettant ce liquide soit à l'action de la chaleur à 56°-58° au bain-marie pendant un temps un peu prolongé, soit à l'action de certains sels, chlorure de sodium, sulfate

(1) D'après Cosmovici (*Biologie* 1923) la tension superficielle du sérum est toujours plus basse que celle du plasma. La coagulation du sang s'accompagne d'un abaissement de tension superficielle. La différence de tension est due au fibrinogène. Le fibrinogène est un protéique à haute tension superficielle. La coagulation du fibrinogène est suivie d'un abaissement de la tension superficielle comme la coagulation du sang. Une substance à tension superficielle basse passe en solution pendant la coagulation du fibrinogène. Les faits actuellement connus ne permettent pas encore au total de prendre parti (v. page 143).

d'ammonium en proportion convenable. Le sang est au préalable rendu incoagulable par l'oxalate ou le fluorure, puis centrifugé avec soin de manière à obtenir le plasma aussi privé que possible d'éléments figurés. Le procédé de Reye consiste essentiellement à ajouter à 12 parties de plasma fluoré 30 parties d'eau distillée et 16 parties d'une solution saturée de sulfate d'ammonium. J'ai proposé, avec A. Morel, l'emploi de l'acide acétique. On acidifie légèrement le plasma fluoré avec 1 centimètre cube d'une solution au 1/10 d'acide acétique cristallisable pour 12 centimètres cubes de plasma. Les chiffres obtenus par ces divers procédés sont sensiblement égaux. A noter que le fibrinogène de grenouille ne se coagule pas à 56° ni même à 64°.

Le sang contient environ 0,2 0/0 de fibrinogène souvent plus, le plasma 0,2 à 0,4 0/0. On dit que la fibrine augmente beaucoup (0,5 à 1 0/0) dans les suppurations prolongées lorsqu'il y a une augmentation très importante de leucocytes, mais ces données auraient besoin de confirmation. J'ai montré que le fibrinogène diminue et même disparaît toutes les fois que la cellule hépatique est gravement lésée.

D'une façon générale les solutions de fibrinogène sont peu stables. L'élimination aussi parfaite que possible des éléments figurés du sang est une condition de stabilité. Pour obtenir une solution de fibrinogène on peut partir par exemple du plasma oxalaté et utiliser comme précipitant le sel marin concentré. Bordet a proposé pour augmenter la stabilité de traiter le plasma auparavant pendant quelques heures avec 1/10 d'émulsion épaisse de phosphate tricalcique qu'on élimine ensuite par centrifugation. Le sérozyme est absorbé par le phosphate. Le fibrinogène obtenu ensuite par le sel marin concentré est redissous dans : eau distillée 3, solution physiologique 1.

Fibrine. — La fibrine est connue et étudiée depuis très longtemps. Le nom est dû à Fourcroy. La fibrine typique est moins soluble que le fibrinogène. Elle se dissout dans NaFl à 1 0/0, NaCl à 10 0/0. La dissolution exige un certain temps et se complique d'une véritable digestion (Dastre). La fibrine présente des différences de solubilité suivant qu'elle provient du sang des artères ou du sang des veines (Denis de Commercy) ou les conditions expérimentales. La fibrine néoformée après défibrination totale (voir p. 139) est plus soluble et se rapproche plus du fibrinogène que la fibrine typique (Magendie, Dastre, etc.). D'après Mills et Mathews la constitution de la fibrine diffère suivant le processus qui lui a donné naissance (p. 114).

(1) *Nouvelles études chimiques, physiologiques et médicales sur les substances albuminoïdes*, 1855, Paris, Baillière. Ces études comprennent notamment des recherches concernant les différentes variétés de fibrine, le moyen d'empêcher le sang de se coaguler par addition de sulfate de soude, 1/7, la séparation du plasma, la précipitation de la séro-fibrine (fibrinogène), par dilution avec de l'eau, du plasma, etc.

J'ai comparé la solubilité pendant des temps égaux et à une même température de fibrines provenant d'animaux variés à des âges divers et de territoires vasculaires différents. Par ordre décroissant de solubilité, je suis tenté de ranger les fibrines de cheval, chien, oiseau (poule), lapin, agneau, mouton, bœuf. La fibrine du sang de la veine porte m'a paru sensiblement plus soluble que la fibrine artérielle chez le chien. Il faut sans doute tenir compte d'un grand nombre de facteurs dont les effets sont inconnus.

Pour isoler et doser la fibrine il suffit soit de battre le sang avec des baguettes ou des brindilles soit de l'agiter avec des fragments d'ébonite ou de baguettes de verre suivant une méthode indiquée déjà par Ruysch en 1707. La fibrine s'attache aux corps étrangers. On la soumet ensuite à un lavage prolongé à l'eau courante, dans un sachet ou sur un tamis. Les globules sont dissous. La fibrine est ensuite séchée et pesée. J'ai substitué, avec A. Morel, à ce procédé classique qui a des inconvénients, un procédé nouveau consistant essentiellement à recueillir le sang dans un tube de centrifuge et à laver le caillot dans le tube même avec de l'eau distillée en renouvelant le liquide de lavage un grand nombre de fois après centrifugation ; le caillot est dilacéré et trituré dans le tube même avec une tige de platine ou une baguette de verre terminée par un fragment de tube de caoutchouc. Ce procédé réduit les pertes, permet une préparation rapide qui évite l'autodigestion de la fibrine. — Gram conseille de partir du plasma citraté. Il recalcifie le plasma et pèse la fibrine en prenant des précautions spéciales pour l'obtenir sans fragmentation et complètement déshydratée (*J. of biol. chemie*, 1924).

Au microscope des fragments de fibrine peuvent être reconnus au moyen d'une solution concentrée de potasse, de soude ou de carbonates alcalins. La fibrine se gonfle, devient transparente et gélatineuse puis se dissout.

Défibrination totale in vivo. Régénération. — Magendie a eu l'idée en 1837 d'enlever à un animal toute la fibrine circulante. Il pratique à des chiens une saignée, dépouille le sang de sa fibrine par battage et réinjecte le sang défibriné. Il répète cette expérience tous les jours où tous les deux jours et constate que la fibrine se reforme et dépasse considérablement le taux initial. Les animaux opérés par Magendie résistaient mal ; ils étaient tristes et finissaient par succomber dans un état de maigreur extraordinaire ; ils présentaient une tendance aux hémorragies. Dastre, 1893, pratique dans une seule séance une série de saignées successives alternant avec les réinjections du sang défibriné. Les chiens sur lesquels il opère survivent un temps plus ou moins long suivant le taux de la soustraction sanguine effectuée à chaque prise. La fibrine reparaît d'abord lentement puis la production s'accélère, au point qu'en vingt-quatre heures, dans un cas, la teneur en fibrine avait dépassé d'un tiers la quantité initiale. Bizzozero, en 1891, avait précisément dans un but particulier d'études sur les plaquettes exécuté la même opération et vu

que l'animal continuait à vivre ; en cinq jours la fibrine dépassait son niveau primitif.

J'ai constaté que la fibrine décroît rapidement chez les chiens (de 20 kilogrammes environ) auxquels on enlève à chaque prise 300 à 400 grammes dans les conditions précitées. Après une douzaine de prises il ne reste en général que des quantités très faibles de fibrine. Très rapidement la fibrine reparaît et dix heures après l'opération peut dépasser déjà fortement le taux initial. La fibrine néoformée présente, comme Magendie et Dastre l'avaient déjà constaté, des caractères spéciaux. Elle apparaît plus molle, plus gélatineuse et cela dès les dernières prises ; elle est plus soluble.

La fibrine se régénère de la manière habituelle malgré l'ablation de l'intestin chez le chien. Les intestins ne sont donc pas les organes d'origine du fibrinogène.

Un certain nombre de faits montrent la participation du foie à l'apparition de cette substance dans le plasma.

Le foie présente pendant la régénération, à l'exclusion de tout autre organe ou tissu, notamment de la moelle osseuse et de la rate, des modifications histologiques qui indiquent une participation des cellules hépatiques à la régénération. Le protoplasme des cellules de la région sus-hépatique présente des vacuoles qui renferment parfois des boules d'une substance homogène ; à la périphérie accumulation de leucocytes polynucléaires (Doyon et Mawas).

Chez la grenouille la défibrination peut être combinée à l'ablation du foie. Cette opération s'oppose à la régénération de la fibrine. On saigne à blanc une grenouille en lui sectionnant la patte antérieure et en ouvrant la veine abdominale. On injecte ensuite à l'animal, par le bout supérieur de la veine abdominale au moyen d'une seringue dans la direction du cœur, du sang de grenouille extrait auparavant et soigneusement défibriné. On lave ainsi trois ou quatre fois l'appareil circulatoire du sujet en recueillant chaque fois le sang de lavage dans des verres de montre par une nouvelle section faite à la même patte et en ayant soin de laisser les vaisseaux se vider le plus possible après chaque lavage. La quantité de sang défibriné injecté chaque fois est de cinq centimètres cubes. L'injection est poussée très lentement et dure une dizaine de minutes. Lorsque le sang recueilli par la patte antérieure sectionnée et par le bout inférieur de la veine abdominale ne contient plus trace de fibrine, on cesse le lavage et on pratique une dernière injection de cinq centimètres cubes de sang défibriné, puis on suture avec soin toutes les plaies. L'opération dure deux ou trois heures en moyenne. L'animal se remet parfaitement. Si on le sacrifie douze à vingt-quatre heures après l'opération par la section du cou, le sang se prend en masse et se coagule absolument comme le sang d'une grenouille normale. L'expérience peut être répétée sur une grenouille privée de foie. Dans un premier temps on isole par des ligatures placées à une petite distance du pédicule vascu-

laire du foie la plus grande partie des lobes latéraux et du lobe médian ventral. On saigne ensuite l'animal, puis on pratique les lavages et la dernière injection de la même façon que précédemment, on détruit alors le lobe médian dorsal et les bourgeons hépatiques latéraux en touchant ces organes au thermocautère. Si on sacrifie l'animal quatorze à vingt-quatre heures après l'opération, le sang recueilli reste absolument incoagulable.

La quantité de fibrine pour 1.000 de sang oscille en général entre 3 et 4 grammes. Elle n'est pas nécessairement en rapport avec la quantité de fibrinogène du sang. Un sang peut avoir une teneur normale en fibrinogène et ne pas donner de fibrine typique ou en donner fort peu. Il en est ainsi par exemple quand il existe dans le sang circulant une substance anticoagulante (antithrombine) sécrétée par l'organisme. On comprend qu'il puisse y avoir des différences d'un territoire vasculaire à un autre suivant que les organes d'où provient le sang sont formateurs ou destructeurs de la substance anticoagulante ou du fibrinogène.

J'ai dans de nombreuses expériences comparé la teneur en fibrine du sang à l'entrée et à la sortie de divers organes. Les prises étaient faites au moyen de pipettes munies d'un renflement et d'une aiguille courbe sans interrompre la circulation, simultanément, sur un même chien, soit normal, soit en voie de régénérer sa fibrine après une saignée ou la défibrination totale. J'ai constaté que le sang artériel contient toujours plus de fibrine que le sang veineux correspondant dans toutes ces conditions. Exemples : dans un cas j'ai trouvé sur le même chien 3,86 o/o de fibriue dans une carotide, 3,56 dans une jugulaire ; dans un autre cas 3,80 dans une carotide, 3,50 dans une jugulaire.

La coagulabilité et la teneur en fibrine du sang sus-hépatique ont souvent fait l'objet de controverses.

Divers auteurs, à la suite de Lehmann (1851-1855), ont soutenu que le sang sus-hépatique ne contient pas de fibrine et ne se coagule pas ; la fibrine d'après Lehmann disparaît dans le foie. Nous savons aujourd'hui que le foie sécrète une substance anticoagulante. On ne pourrait donc pas conclure d'une moindre coagulabilité du sang sus-hépatique à une moindre teneur en fibrinogène. En fait j'ai constaté dans plus de 50 expériences que le sang sus-hépatique recueilli, sur le chien normal vivant, pur de tout mélange se coagule spontanément. Examiné au microscope il forme un réseau normal de fibrine. La coagulation s'est accomplie en un temps variable indépendant de l'état de jeûne ou de digestion, indépendant d'un régime alimentaire quelconque. Le sang sus-hépatique s'est coagulé parfois plus rapidement que le sang carotidien, parfois en même temps, souvent avec un retard assez marqué. Le caillot sus-hépatique m'a paru aussi rétractile que celui du sang artériel. La fibrine formée ne se dissout pas rapidement dans le caillot. Dans un cas j'ai recueilli du sang sus-hépatique qui est resté complètement liquide pendant une heure un quart. Tous les échantillons de ce rang se sont ensuite

coagulés, les uns tout de suite en masse, les autres peu à peu, quelques-uns incomplètement.

J'ai constaté aussi que le sang sus-hépatique, chez le chien, contient après la saignée ou la défibrination totale plus de fibrine que le sang artériel, le sang de la veine porte ou de n'importe quel vaisseau. — Je tiens de Chauveau que chez le cheval, le sang sus-hépatique se coagule mais se décoagule sous l'influence de l'agitation pour se prendre de nouveau en masse mais d'une manière instable. J'ignore s'il s'agit d'une observation unique ou régulière. — Pour obtenir le sang sus-hépatique j'ai eu recours à deux procédés. J'ai utilisé une pipette munie d'une forte aiguille courbe. Le foie était écarté. On trouve facilement une grosse veine sus-hépatique. L'aiguille était introduite par piqûre, le sang aspiré. J'ai aussi, pour éviter tout mélange, introduit par la jugulaire droite une sonde métallique à bec recourbé munie d'un mandrin. Le bec est poussé dans une veine sus-hépatique en évitant le cœur et la veine cave. La sonde peut être liée avec quelques précautions sur une dépression annulaire prévue sur le bec. Au moment voulu on retire le mandrin et on recueille le sang. L'expérience est réalisée sur un chien auquel on pratique la respiration artificielle et dont le sternum à été fendu sur toute sa hauteur. Des prises simultanées peuvent être faites par des aides dans d'autres territoires.

D'après Dastre les poumons se montrent tantôt destructeurs, tantôt formateurs de fibrine. L. Binet et H. Roger estiment que le poumon exerce une action anticoagulante. Après une injection de peptone le sang est plus incoagulable après la traversée des poumons qu'avant. Le retour de la coagulabilité a lieu d'abord par le sang du cœur droit (*Biologie*, 1925).

D'après Mathews le sang de la veine cave inférieure au-dessous et au-dessus des veines est plus pauvre en fibrinogène que le sang artériel. Le fibrinogène se trouve d'après cet auteur en plus grande quantité dans le sang des veines mésentériques que dans le sang artériel.

J'ai vu dans un cas le sang des veines spléniques chez un chien normal se coaguler après un retard de trente minutes ; les globules se sont déposés spontanément.

D'après Cl. Bernard le sang des veines rénales contiendrait peu de fibrine.

Fibrinolyse. — La fibrine maintenue au contact du sang dont elle provient disparaît peu à peu. Le phénomène est normal mais s'exagère dans certaines circonstances, par exemple dans le cas où le sang provient d'un animal intoxiqué par le phosphore, le chloroforme, la peptone, après l'ablation du foie, chez les noyés, etc. (voir p. 112). On peut sans doute rapprocher de ce phénomène la disparition de l'exsudat de la pneumonie. L'explication la plus probable de la fibrinolyse dans le sang extravasé est évidemment la suivante : la fibrine fixe les globules blancs et

les ferments sécrétés par ces éléments. Ces ferments digèrent la fibrine. Mais peut-être la trypsine active a-t-elle d'autre origine aussi ? Il est intéressant de rapprocher la fibrinolyse de la glycolyse et de la disparition de l'extrait éthéré observées dans le sang dans les mêmes conditions.

Transformation du fibrinogène en fibrine. Mécanismes divers et hypothèses. — La transformation a lieu dans les conditions ordinaires des hémorragies sous l'influence du fibrin-ferment ou thrombine et de l'agent coagulant des tissus. Elle peut aussi, d'après certains auteurs, être provoquée par divers venins et divers microbes certains staphylocoques par les propres moyens de ces agents (Gratia...), mais ces mécanismes sont encore plus obscurs pour le moment que celui de la coagulation normale du sang.

La nature du phénomène a été diversement comprise. Il y a peu d'années encore on admettait volontiers un dédoublement du fibrinogène. Cependant Duclaux (*Traité de microbiologie*) soutenait déjà l'hypothèse d'une transformation intra-moléculaire. Actuellement l'idée fondamentale directrice la plus généralement suivie est la suivante : Un même colloïde se transforme.

Le fibrinogène est le sol, la fibrine, le gel. Pour Hekma en particulier le fibrinogène est un système dispersé dont les particules élémentaires sont constituées par des molécules de fibrine qui avec l'aide d'un électrolyte (alcali) ont absorbé de l'eau et se sont gonflé.

La fibrine + électrolyte + eau constitue un micelle. Le micelle de fibrine est un cristal fluide qui pendant la coagulation perd de l'eau et passe à l'état de gel. En fait, des points, puis des aiguilles, puis des faisceaux apparaissent. Le passage de l'état sol à l'état gel, pourrait se faire sous l'influence d'agents déshydratants variés : évaporation, sels neutres concentrés, alcool, élimination d'alcali par des solutions acides faibles, etc... par l'intervention de la thrombine. Suivant l'intensité du phénomène et le point d'attaque des agents qui interviennent, la décharge électrique ou la déshydratation se fait lentement ou rapidement. De là les aspects différents du caillot. Morawitz, sans nier l'intérêt de l'idée directrice, ne croit pas cependant qu'il soit possible d'assimiler l'action de la trombine à celle des acides, des alcalis ou des sels. Herzfeld et Klinger admettent que des produits de clivage maintiennent le fibrinogène en solution. La soustraction de ces produits par la thrombine provoquerait la coagulation (Cons. p. 132).

Signalons enfin les idées récentes concernant la constitution complexe de la fibrine de Mills et Mathews, Bordet (voir p. 144).

VII

SUBSTANCES ANTICOAGULANTES DES TISSUS

J'ai prouvé qu'on peut extraire, chez toutes les espèces animales, de tous les tissus, une substance anticoagulante phosphorée (antithrombine) active *in vitro* en soumettant les organes, soit à l'autoclave à 110-120°, soit à l'autolyse ou à la putréfaction surveillée, soit à la dialyse chloroformique. Dans les conditions ordinaires des substances coagulantes masquent l'antithrombine et hâtent la coagulation du sang normal surajouté, *in vitro*.

La propriété anticoagulante des corps actifs accompagne la présence du phosphore jusqu'à un certain stade. En poursuivant leur purification ou en utilisant l'autolyse très prolongée des organes en présence de chloroforme, on aboutit à des substances non phosphorées très actives qui, peut-être, proviennent des corps phosphorés dont ils ne seraient que des produits de démolition.

Autolyse. — Conradi, le premier, en soumettant les organes à l'autodigestion a montré qu'il apparaît dans le liquide de macération une substance anticoagulante.

J'ai constaté que si l'on fait macérer à l'étuve un organe (l'intestin de chien ou de cheval, par exemple) dans une solution faiblement alcaline en présence de chloroforme, on constate au bout de quelques jours (36 heures à 8 jours) la mise en liberté d'une substance anticoagulante, précipitable par l'acide acétique, se rapprochant par sa teneur en phosphore, 3 à 4 o/o, des nucléines. Le filtrat séparé du magma est anticoagulant d'emblée *in vitro*. Le chauffage renforce ou fait naître le pouvoir anticoagulant.

La digestion pancréatique aseptique, la putréfaction ont le même effet que l'autolyse en présence de chloroforme. En quelques heures on obtient des nucléines anticoagulantes qui s'identifient vraisemblablement avec les substances actives que Conradi obtenait seulement après plusieurs semaines par autolyse [Doyon et Policard]. On peut d'ailleurs utiliser pour obtenir une antithrombine extemporanément soit des pancréas desséchés et dégraissés puis conservés à l'état de poudre, soit des pancréatines du commerce. On ajoute à la préparation de l'eau faiblement alcalinisée, on filtre, on précipite l'antithrombine par l'acide acétique. Dans un cas, j'ai dosé le phosphore de la substance active et trouvé 1,6 o/o. Les pepsines du commerce empêchent *in vitro* la coagulation du sang ; la substance active est phosphorée. Dans les échantillons utilisés la substance active précipitait par l'alcool et non par l'acide acétique.

Les papaines sont inactives ; les précipités obtenus soit par l'alcool soit par l'acide acétique sont sans action sur le sang et ne contiennent pas de phosphore (consulter *Biologie*, 1910-12 ; *Thèses* Fac. méd., Lyon : Aubriot, Dubrulle, 1911-1912).

En prolongeant pendant plusieurs mois à l'étuve l'autolyse d'un organe (intestin de cheval, par exemple) broyé et mêlé à de l'eau salée physiologique et à du chloroforme, on peut obtenir un corps non phosphoré, mais azoté, extrêmement actif. Après l'autolyse le liquide est additionné d'un volume égal d'alcool. Il se forme un précipité tenant 7 à 8 o/o de phosphore. Le précipité est redissous dans une petite quantité d'eau. On élimine les phosphatides par chauffage au bain-marie. Le filtrat est additionné d'alcool acidifié par l'acide acétique. On détermine un précipité formé d'une substance, acide au tournesol, capable, *in vitro*, de s'opposer à la coagulation de trois litres de sang et de retarder la coagulation de dix litres de sang. Une dose infime, injectée dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille, rend le sang circulant incoagulable ; le sang recueilli, même après 3 ou 4 jours, par section d'une patte, ne se coagule pas (Doyon et Vial. *Biologie*, *Ac. sc.*, 1926, février).

Dialyse chloroformique. — J'ai montré que, si on soumet différents organes à la dialyse chloroformique (foie, intestin, ganglions...), le liquide exsudé est d'emblée anticoagulant, *in vitro*, par suite de la présence d'une antithrombine phosphorée. L'éther agit comme le chloroforme. L'organe soumis à la dialyse retient des substances coagulantes. Si on fait macérer cet organe (ayant exsudé) dans une solution faiblement alcaline pendant quelques heures, le liquide provenant de la macération active *in vitro* la coagulation du sang ; toutefois ce même liquide acquiert des propriétés anticoagulantes sous l'influence du vieillissement ou de l'ébullition.

L'organe est prélevé sur un chien jeune et à jeun, tué par saignée et section du bulbe. S'il s'agit du foie l'organe est lavé de la manière habituelle par la veine-porte pendant l'agonie, découpé en lanières très minces qu'on sèche grossièrement entre des linges et qu'on suspend ensuite dans un vase, sous une cloche, au-dessus d'un réservoir contenant du chloroforme. On fait le vide sous la cloche. L'organe broyé peut aussi être placé dans un sac d'étamine.

Le liquide exsudé doit être débarrassé du chloroforme qu'il contient par barbotage d'air. La nucléo-protéide active est précipitée par l'acide acétique [*Biologie*, 1910-12].

Ganglions du chien soumis à la dialyse chloroformique pendant 36 heures.

Echantillons additionnés d'un égal volume de sang artériel dérivé directement de la carotide d'un chien.	Moment de la coagulation.
Liquide exsudé : tel quel après élimination de chloroforme.	incoagulable.
Antithrombine extraite de 20 centimètres cubes de liquide exsudé, redissoute dans 15 centimètres cubes de solution alcaline faible	incoagulable.
Résidu pulpé, additionné de solution alcaline ; après 4 heures le mélange est exprimé, le liquide centrifugé : liquide non chauffé	coagulation en 1 à 2 min.
Soumis à l'ébullition pendant 10 minutes, puis centrifugé	incoagulable.

L'action de la dialyse chloroformique peut être rapprochée de celle de la congélation (v. p. 147).

Emploi de l'autoclave. — L'ébullition, même prolongée, ne suffit pas à abolir entièrement le pouvoir coagulant des extraits aqueux des tissus (1). Pour obtenir un liquide anticoagulant il faut chauffer les organes en vase clos à 110°-120°, à l'autoclave (Doyon et Policard). L'antithrombine résiste même à 134°.

Le liquide, exsudé dans ces conditions, possède la propriété d'empêcher *in vitro* le sang de se coaguler. La substance active est une nucléoprotéide contenant 2 à 3 o/o de phosphore.

J'ai obtenu des résultats positifs avec l'intestin, le foie, les ganglions lymphatiques, le pancréas, la rate, les poumons, le cerveau, les testicules, etc... En ce qui concerne le testicule il importe de ne pas laisser l'organe macérer dans le liquide exsudé. On obtient de bons résultats en pulpant les organes. La pulpe est placée dans un sac d'étamine suspendu dans une marmite émaillée fermée qu'on place dans l'autoclave. Ce procédé permet notamment d'obtenir du suc pulmonaire et donne d'une manière générale une quantité plus abondante de liquide.

Après broyage et macération de 2 ou 3 heures, dans une solution faiblement alcaline, des organes (préalablement soumis à l'autoclave), puis chauffage au bain-marie et expression à la presse, on obtient aussi un liquide très anticoagulant dans lequel on peut, par l'acide acétique, précipiter la substance phosphorée active [*Biologie*, 1910-12].

Conditions particulières au foie chez certaines espèces. Mobilisation facile de l'antithrombine hépatique. — Chez certaines espèces (chien, chat...) l'antithrombine phosphorée est facilement mobilisable. J'ai montré, avec A. Morel et A. Policard, qu'on peut extraire du foie du chien, soit

(1) Cons. Horneffer. *Thèse*, Genève, 1908.

directement de l'organe broyé, soit par une circulation artificielle au moyen d'une solution faiblement alcaline, une substance phosphorée, qui s'identifie avec la substance active du plasma du sang rendu incoagulable par la peptone (v. p. 157) et avec l'antithrombine contenue dans les autres organes.

Le liquide qui a été mis en contact avec le foie n'est cependant pas anticoagulant d'emblée et possède même des propriétés coagulantes énergiques.

Pour mettre en liberté l'antithrombine et rendre le liquide anticoagulant il suffit de le chauffer pendant quelques instants au bain-marie bouillant ou de l'abandonner pendant 12 à 24 heures à la température du laboratoire.

La chaleur ou le vieillissement n'agissent bien que si le milieu est alcalin. Si on fait circuler à plusieurs reprises, à travers un foie préalablement lavé, une solution physiologique de chlorure de sodium, l'eau chlorurée sodique entraîne bien l'antithrombine mais celle-ci n'est pas à l'état libre. Les propriétés anticoagulantes ne se manifestent que si on alcalinise avant le chauffage le liquide ayant traversé le foie.

Si on ajoute à la solution chlorurée sodique, destinée à passer à travers le foie, du chloroforme, le liquide possède d'emblée au sortir de la glande des propriétés anticoagulantes ; dans un cas, j'ai fait passer trois fois à travers la glande hépatique excisée et lavée d'un chien un mélange, constitué par 800 centimètres cubes d'eau chlorurée sodique à 9 o/oo et 100 centimètres cubes de chloroforme, en ayant soin de provoquer de temps en temps la distension de la glande. Le chloroforme a été ensuite éliminé par décantation et barbotage d'air. Une partie du liquide a été additionnée d'un volume égal de sang normal ; le mélange ne s'est pas coagulé. Le reste du liquide, 600 centimètres cubes a été chauffé pendant 10 minutes au bain-marie bouillant. Le coagulum a été éliminé, le liquide additionné d'acide acétique puis chauffé. Le précipité d'antithrombine lavé a été dissous dans 35 centimètres cubes de la solution alcaline faible habituelle (eau distillée 1.000, carbonate de soude 5, chlorure de sodium 4), puis additionnée de 35 grammes de sang artériel dérivé directement de l'artère d'un chien neuf. Le mélange est resté liquide pendant plusieurs jours. Il est utile d'utiliser le foie d'un chien à jeun depuis plusieurs jours ou de conserver l'organe un temps suffisant, pour éliminer le glycogène [*Biologie*, 1910-12].

Influence de la congélation. — Les propriétés du foie peuvent être manifestées, soit immédiatement après la mort, soit plusieurs jours et même plusieurs semaines après excision et lavage de la glande. La congélation préalable du foie suivie de la décongélation constitue une condition favorable surtout si la double opération est répétée deux ou trois fois.

La congélation est réalisée de la manière suivante. Le foie d'un chien tué par saignée est excisé et lavé par la veine-porte pendant la saignée

même avec la solution chlorurée sodique physiologique, abandonné dans un endroit frais pendant 24 heures, puis suspendu dans une caisse en bois doublée d'étoffe. Par une petite ouverture pratiquée au couvercle on fait arriver le jet d'un réservoir de CO^2 liquide jusqu'à ce que la caisse soit remplie totalement de neige bien tassée. On abandonne la caisse bien fermée dans un endroit froid pendant 10 à 16 heures. Le foie est ensuite retiré de la caisse puis abandonné pendant plusieurs heures à la température du laboratoire jusqu'à dégel complet. On fait ensuite passer à travers la glande, réchauffée à 38°, au moyen d'un support métallique spécial renfermant de l'eau chaude, le sang carotidien d'un chien neuf.

La congélation exerce aussi une influence favorisante pour l'extraction de l'antithrombine des liquides de macération. Soit un foie de chien excisé et lavé. L'organe est divisé en deux, une moitié est congelée, au moyen de CO^2 liquide, puis décongelée, deux ou trois fois de suite ; l'autre moitié est abandonnée à 10°-12°. On ajoute aux deux échantillons un poids égal d'eau salée à 9 p. 1000. On chauffe au bain-marie bouillant et on abandonne le mélange refroidi pendant quelques heures. Les liquides obtenus par centrifugation sont neutralisés. Le plus souvent, seul le liquide provenant du foie congelé est anticoagulant d'emblée. Il en est ainsi pour le foie du chien et du chat. L'antithrombine du foie des oiseaux granivores ne peut être obtenue que si l'organe a été préalablement congelé.

Chez le lapin j'ai bien pu, avec A. Morel et Policard, extraire des nucléo-protéides au moyen de solutions faiblement alcalines ou de solutions de chlorure de sodium, mais ces nucléo-protéides sont inactives *in vitro* même après congélation et décongélation de la glande. Ce fait explique sans doute pourquoi le lapin est réfractaire à l'action de la peptone et des autres substances qui provoquent la sécrétion interne anticoagulante en injection intraveineuse (atropine, morphine). Pour obtenir la substance active il faut soumettre le foie du lapin à la dialyse chloroformique, à l'autoclave ou l'autolyse.

La réserve facilement mobilisable de l'antithrombine ne paraît exister que dans le foie et chez certaines espèces (chien, chat...). Chez ces espèces l'injection de peptone, d'atropine, de morphine... déterminent l'incoagulabilité du sang par suite de l'apparition dans ce liquide d'une substance anticoagulante dont la nature est identique à celle de la substance active qu'on retire du foie et des organes.

Il est intéressant de noter les effets de la congélation et de la décongélation sur les cellules du foie et notamment les noyaux au point de vue de la forme. J'ai constaté, avec A. Policard, que la disposition générale des lobules et des capillaires n'est pas modifiée. Les cellules paraissent contractées et exsudent des masses amorphes sans rupture apparente de la membrane cellulaire. Les noyaux (surtout après une deuxième congélation et décongélation) sont plissés, condensés, ratatinés et s'imprégnent d'une manière diffuse de chromatine. L'hémoglobine abandonne les globules.

Importance du noyau phosphoré des nucléo-protéides. — J'ai soumis, avec Sarvonat, la nucléo-protéide anticoagulante extraite de l'intestin (précipitée par l'acide acétique dans le liquide exsudé de l'organe chauffé à 110°-120° à l'autoclave) à l'action de HCl et de la pepsine, puis comparé l'activité de la substance initiale à celle du résidu indigéré. Le pouvoir anticoagulant demeure attaché au résidu phosphoré (*Thèse* Dubrulle, Lyon, 1912, Fac. médecine).

Action anticoagulante des acides nucléiques. — J'ai constaté, d'abord avec Sarvonat, puis avec J. Vial, que tous les acides nucléiques d'origine animale possèdent le pouvoir d'empêcher *in vitro* le sang de se coaguler.

J'ai préparé et expérimenté avec succès les acides nucléiques de presque tous les organes des mammifères y compris les reins, le cerveau, les testicules, les mamelles, et des globules rouges (nucléés) des oiseaux. Tous les organes ne sont pas cependant également favorables à la préparation d'un acide très actif d'emblée. Je recommande surtout l'emploi des ganglions mésentériques du bœuf qui donne aussi un rendement supérieur à celui des autres organes (thymus excepté) sans dépasser cependant sensiblement 1 o/o. L'intestin du cheval, du chien, le pancréas du bœuf, la mamelle de la vache... donnent de beaux acides très blancs et très actifs. Le foie doit être débarrassé du glycogène par un court séjour à l'étuve. Pour obtenir du thymus un acide très actif il est utile de soumettre l'organe, avant l'hydrolyse par la soude, soit à l'autoclave à 110°-120°, soit à la putréfaction, soit à l'autodigestion en présence de chloroforme. La putréfaction ne doit pas être trop prolongée, car elle diminue très sensiblement le rendement et peut faire disparaître l'acide nucléique assez rapidement.

Pour préparer les acides nucléiques, j'ai généralement utilisé le procédé de Neumann en le modifiant sur des points de détails techniques. Toutes les opérations de filtration sont remplacées par la centrifugation en utilisant des tubes en verre pyrex de grande capacité.

J'emploie le plus souvent les acides nucléiques dans les conditions suivantes. L'acide est dissous (0,1) dans 5 centimètres cubes d'une solution alcaline faible dans un tube d'une centrifuge. On reçoit 20 grammes de sang, ou plus, dans le liquide qui peut être franchement acide au tournesol. On agite, on prélève un petit échantillon du sang total et on centrifuge immédiatement le reste. La séparation du plasma est parfaite. Le sang non centrifugé reste liquide plusieurs jours. Les globules se déposent spontanément. Les hématies peuvent rester intactes ou à peine altérées pendant plusieurs jours. Peu à peu, cependant, parfois, un peu de fibrine se forme. Le plasma obtenu par centrifugation est limpide, sans trace d'hémolyse et peut être conservé absolument liquide, ou avec des traces de fibrine seulement, pendant plusieurs jours ou jusqu'à putréfaction. Le fibrinogène est coagulé à la température normale, 56°-58°.

L'addition de sérum ne provoque pas la coagulation. Celle-ci ne se pro-

duit que si on ajoute au plasma nucléaté à la fois du sérum et du chlorure de calcium. L'addition de chlorure de calcium seul ne provoque pas la coagulation. Dans un cas par exemple : 0 gr. 1 d'acide provenant des ganglions, dissous dans 5 centimètres cubes de solution alcaline faible, 20 gr. de sang. Echantillons de 4 centimètres cubes de plasma. Sous l'influence du sérum et d'une solution à 10 o/o de chlorure de calcium (10 gouttes de chaque) prise en masse en 4 heures. Un échantillon additionné de 10 gouttes de sérum seul a donné un tout petit caillot de fibrine après 48 heures et s'est pris en masse après 5 jours. Les échantillons de plasma seul ou simplement additionnés de chlorure de calcium étaient à ce moment encore liquides, mais contenaient un peu de fibrine.

La présence de toluène, thymol ou de nicotine n'empêche pas la coagulation de se produire.

Les acides nucléiques empêchent aussi la coagulation du plasma oxalaté sous l'influence du sérum ; d'une manière générale toutes les antithrombines (antithrombine de plasma des chiens soumis à la peptone, à l'atropine, etc..., nucléoprotéides des organes, hirudine...) s'opposent à l'action du sérum.

L'activité des solutions d'acides nucléiques se conserve intacte pour ainsi dire indéfiniment en présence de thymol.

Les acides nucléiques sont absolument inoffensifs. La grenouille permet de comparer la toxicité des divers anticoagulants. On injecte à des grenouilles dans le sac lymphatique dorsal des doses comparables d'acide nucléique, d'oxalate de potasse, de fluorure de sodium, de citrate de soude, d'hirudine, etc.... 0,005 d'acide nucléique suffisent à provoquer pendant plusieurs heures l'incoagulabilité du sang circulant. Après l'injection de 0,01 à 0,04 la phase pendant laquelle le sang circulant peut être recueilli sans que la coagulation se produise dure 3 à 4 jours si les grenouilles sont maintenues à la température du laboratoire, 24 heures si elles sont conservées à l'étuve à + 30° à 38°. Dans tous les cas les sujets injectés survivent en parfaite santé. L'extrait de sangsues ne modifie pas la coagulation et peut provoquer la mort. L'oxalate de potasse, le fluorure sont aussi sans action sur la coagulabilité. Moins d'une demi-heure après l'injection d'oxalate les grenouilles paraissent mortes. Après quelques heures le cœur ne bat plus ; il est impossible de recueillir une goutte de sang. Le fluorure est moins nocif ; les grenouilles à la température ordinaire résistent, à l'étuve elles meurent en moins d'une demi-heure. Le citrate de soude est peu toxique, mais très sensiblement moins actif sur le sang circulant que les acides nucléiques ; on observe des trémulations fibrillaires et des contractures. L'antithrombine extraite du plasma est active.

En raison de leur innocuité les acides nucléiques peuvent être utilisés pour des recherches nécessitant du sang ou du plasma incoagulables. Je citerai à titre d'exemple les délicates recherches de A. Paillot sur le sang

des insectes. Ce sang est extrêmement coagulable. Or il suffit d'inoculer une goutte d'une solution à 2 o/o d'acide nucléique avec une pipette dans une fausse patte abdominale d'une chenille pour obtenir un sang incoagulable qu'on peut examiner ensuite au microscope et dans lequel on peut suivre les mouvements des cellules, des parasites, leur développement et même la caryocynèse et la phagocytose etc. (Biologie, 1923).

Les acides nucléiques sont inactifs chez les animaux supérieurs lorsqu'on les injecte sous la peau. Ils sont inactifs ou peu actifs dans le péritoine. Chez la grenouille l'injection de très petites doses (2 centigrammes) dans le sac lymphatique dorsal rend le sang incoagulable pendant une phase qui peut dépasser quatre jours. Le sang recueilli pendant cette phase ne se coagule pas. A la durée près on observe le même phénomène après l'injection intramusculaire d'acides nucléiques chez les poissons. Injectés dans les veines du chien et du lapin les acides nucléiques provoquent l'incoagulabilité du sang circulant, même si la dose paraît trop faible pour agir directement sur la masse totale du sang. Ils provoquent aussi la baisse de la pression et la narcose et semblent agir dans ces conditions à la manière de la peptone chez le chien.

L'acide nucléique en poudre peut être conservé longtemps en flacon jaune bien bouché. On peut l'utiliser dans l'eau distillée, mais il est préférable pour éviter le laquage du sang, de le dissoudre dans une solution alcaline faible (5 grammes de carbonate de soude, 4 grammes de chlorure de sodium pour 1.000 d'eau distillée). Si la solution d'acide est faiblement concentrée et demeure alcaline (dans ce cas on a du nucléate de soude) elle peut être stérilisée à 110°-115° à l'autoclave sans aucune altération et conservée indéfiniment active. Il suffit de 5 centimètres cubes d'une solution à 2 p. 300, stérilisée, pour empêcher *in vitro* 20 grammes de sang, dérivé directement d'une artère d'un chien, de se coaguler. Un centimètre cube de cette solution injectée dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille rend le sang incoagulable; le sang recueilli même plusieurs heures après l'injection demeure liquide. Les sels alcalins des acides nucléiques sont blancs et très stables. Le plus avantageux est le sel de soude. Les solutions de ces sels ont cependant l'inconvénient de gélifier à une concentration inférieure à 4 o/o. L'action anticoagulante des acides nucléiques s'exerce même si les solutions sont nettement acides au tournesol (Doyon et Vial).

Les acides nucléiques de la levure de bière et des végétaux en général sont peu actifs ou inactifs. Ces résultats sont dus peut-être à la constitution différente de ces acides.

Substances phosphorées et non phosphorées. Hypothèse concernant leurs rapports. — Postérieurement à mes premiers travaux, Howell a extrait du foie du chien une substance anticoagulante phosphorée et azotée (héparine) très active *in vitro*, par une méthode caractérisée par l'emploi de l'acétone et de l'alcool méthylique comme précipitants et puri-

ficateurs. L'organe est broyé dans l'eau salée. On filtre, on ajoute au filtrat un à deux volumes d'acétone. Le précipité est traité par l'alcool méthylique bouillant puis redissous dans l'eau salée. Nouvelle précipitation par l'acétone. Le précipité est repris par l'eau distillée. Celle-ci évaporée, abandonne la substance active (Howell. *Congrès de Phys. Edimbourg*). J'ai montré, avec J. Vial, qu'on pouvait obtenir par la même méthode des substances actives phosphorées de tous les organes (*Biologie*, 1924). Pour certains organes des précautions préalables sont nécessaires. Po ur obtenir la substance active du cerveau, l'organe broyé dans l'eau salée doit être soumis à l'autoclave.

Dans un travail récent Howell a pu obtenir du foie du chien une substance active azotée, mais non phosphorée. Sa technique est la même que celle que nous avons décrite, mais la purification est poussée plus loin par des précipitations répétées par le chlorure de cadmium. Par une méthode extrêmement simple, basée sur l'emploi de l'autolyse et de l'alcool acide, j'ai extrait, avec J. Vial, des organes, une substance non phosphorée très active (*Biologie*, 1926).

L'ensemble de mes travaux prouve que si on procède à l'isolement de la substance active des tissus, le pouvoir anticoagulant demeure jusqu'à un certain stade de purification étroitement associé à la présence du phosphore. Les acides nucléiques préparés aussi purs que possible possèdent le pouvoir de s'opposer *in vitro* à la coagulation du sang. Cette propriété paraît indépendante du pouvoir décalcifiant de ces acides. On peut extraire des tissus des nucléo-protéides actives. D'autre part, il est incontestable que par des purifications successives ou à la suite de l'autolyse très prolongée des organes en présence de chloroforme, on obtient des substances anticoagulantes non phosphorées. Ne peut-on pas supposer que les produits non phosphorés obtenus par Howell, par moi et J. Vial, à partir d'un composé phosphoré, étaient primitivement partie intégrante d'une molécule d'un complexe phosphoré (nucléine) et auraient été détachés ultérieurement par des traitements prolongés de purification chimique ou biologique.

Consulter page 114 les travaux de Mills.

Extrait de sangsues. Hirudine. Suc hépato-pancréatique des crustacés. Substances diverses. — L'extrait de sangsues retarde ou empêche la coagulation du sang *in vitro*, et *in vivo* si l'injection est faite dans une veine, Haykraft, 1884. Pas d'immunité après une injection ou plusieurs injections successives. L'action est proportionnelle aux doses employées. La substance active est localisée dans la partie céphalique de l'animal (extrémité effilée). Pour l'obtenir on jette, par exemple, 50 têtes de sangsues dans l'alcool à 95°. L'alcool est remplacé chaque jour un certain nombre de fois. Lorsque les têtes sont bien durcies, on les pulvérise dans un moulin à poivre; on ajoute 20 grammes d'eau salée physiologique; après trois jours de macération on obtient 9 centimètres cubes de liquide avec la presse de Claude Bernard. Le liquide est noirâtre et

peut être porté à 134° sans perdre sensiblement son pouvoir anticoagulant. L'hirudine préparée par Sachse perd son activité à 100°.

La substance active diffuse mal et est absorbée avec une extrême lenteur. Injectée dans le sac lymphatique dorsal chez la grenouille elle est inactive. J'ai injecté à trois grenouilles 2 centimètres cubes de l'extrait préparé suivant le procédé indiqué et sacrifié la première grenouille après 1 heure, la seconde après 19 heures ; le sang recueilli s'est coagulé en moins de 15 minutes. La troisième grenouille a été trouvée morte le troisième jour. Cinq gouttes du liquide de macération empêchait *in vitro* la coagulation d'au moins 20 gouttes de sang. L'hirudine a été rapprochée des albumines. J'ai montré, avec A. Morel et A. Policard, que l'hirudine de Sachse, qui représente la forme la plus pure que l'on connaisse de l'agent anticoagulant de l'extrait de sangsues, contient 1,70 o/o de phosphore et peut être rapprochée des substances phosphorées contenues dans tous les tissus et de l'antithrombine du plasma de peptone. Dans l'extrait de têtes de sangsues le pouvoir anticoagulant est attaché aux corps phosphorés (*Biologie*, 1911).

L'hirudine manifeste une action antagoniste aux différents stades de la coagulation du sang, mais d'une façon d'autant plus intense qu'elle intervient plus tôt dans l'évolution du processus. D'après certains auteurs le chauffage à 50° libère l'hirudine de sa combinaison avec la thrombine qui à cette température serait détruite.

L'hirudine enlève partiellement aux sucs tissulaires leur toxicité. Cependant le fait n'est pas constant.

D'autres animaux suceurs de sang possèdent une sécrétion orale comparable à celle des sangsues. L'*Ixodes ricinus* sécrète une substance qui a le pouvoir de rendre incoagulable le sang et la lymphe *in vitro*, et *in vivo* en injections intraveineuses. D'après Sabatani cette substance perd ses propriétés après cinq minutes d'ébullition. On a aussi trouvé une substance active *in vitro* chez *Ankylostoma caninum*.

Le suc pancréatique des Crustacés (écrevisse), recueilli directement au moyen d'une pipette introduite dans l'estomac par l'orifice buccal, possède le pouvoir d'empêcher le sang de se coaguler *in vitro*. Ce suc a une grande résistance à la putréfaction.

Le streptocoque hémolytique empêche la coagulation du plasma oxalaté par le fibrin-ferment en conférant au plasma des propriétés antagonistes. Le staphylocoque (1) possède une action inverse. Il diminue progressivement la stabilité du fibrinogène. Il fait coaguler le plasma oxalaté, à l'étuve, en quelques heures, comme s'il contenait une thrombine toute formée. Il fait aussi coaguler le plasma hirudiné sans détruire l'hirudine. Le mécanisme de l'action de ces agents présente encore une grande obscurité (Gratia, *Annales Institut Pasteur*, *Soc. de Biologie*, 1920-1924).

J'ai montré que l'hématogène, substance phosphorée extraite du jaune

(1) Certains, non pas tous.

de l'œuf, mais qui n'appartient pas au groupe des nucléines, est anticoagulante *in vitro*. La choline empêche la formation de la thrombine (Zunz, J. La Barre).

VIII

SÉCRÉTION ANTICOAGULANTE INTERNE

SA NATURE. SON ORIGINE. LES CONDITIONS DANS LESQUELLES ELLE APPARAIT. SON ROLE DANS LA RÉGULATION DE LA FLUIDITÉ DU SANG.

Vue d'ensemble. — Un nouveau chapitre a été ajouté à l'histoire des sécrétions internes.

Un certain nombre de substances sont sans action anticoagulante lorsqu'on les mêle au sang *in vitro* ou même hâtent la coagulation dans ces conditions, mais provoquent l'incoagulabilité du sang si on les injecte avec brusquerie dans les veines. Ces substances provoquent une réaction de l'organisme qui sécrète une substance anticoagulante active *in vitro*. En effet, le sang circulant devient non seulement incoagulable mais aussi capable de s'opposer *in vitro* à la coagulation d'un sang normal surajouté.

La phase pendant laquelle le sang circulant est incoagulable dure d'ailleurs peu de temps, quelques heures au plus ; cette phase est suivie d'une période pendant laquelle l'animal est immunisé contre une nouvelle injection. Toutes les espèces ne sont pas d'ailleurs également sensibles aux mêmes substances. Il y a des espèces réfractaires et parfois, dans une même espèce, des sujets réfractaires.

La substance anticoagulante d'origine interne, active *in vitro*, est généralement désignée sous le nom d'antithrombine. On ne la trouve pas, au moins en quantités appréciables et à l'état libre, dans le sang normal. Mais il n'est pas douteux qu'elle apparaît toutes les fois que l'organisme est menacé de thrombose et neutralise les agents coagulants provenant des cellules des organes ou des leucocytes. Elle joue par conséquent un rôle essentiel dans la régulation de la fluidité du sang. L'injection des substances actives ne fait en somme qu'exagérer et mettre en évidence un processus normal de défense. Ces substances actives sont de nature variée. Citons, parmi elles, la peptone, les sérums, le sérum d'anguille est particulièrement actif, certains alcaloïdes, atropine, morphine, certaines toxines, des ferments, les extraits de muscles d'écre-

visses, de corps d'anodontes, d'escargots, etc... De même chez certaines espèces et dans certaines conditions, des excitations nerveuses (1).

L'antithrombine est sécrétée par le foie principalement, au moins chez certaines espèces.

L'incoagulabilité du sang s'accompagne d'autres phénomènes, baisse de pression artérielle, narcose, dyspnée... Ces phénomènes sont plus passagers et ne sont pas nécessairement liés à l'incoagulabilité.

Les substances qui provoquent la réaction de l'organisme ne sont actives que si elles sont injectées dans les veines avec brusquerie. La réaction paraît la conséquence d'un véritable choc qui a été rapproché du choc anaphylactique. Un lapin soumis à la préparation d'anaphylaxie présente, au degré près, les mêmes symptômes, après injection de sérums toxiques, d'extraits d'organes, d'une liqueur albumineuse, etc...

Je rappelle à propos des phénomènes de chocs les très intéressants travaux, les conceptions neuves, basées sur des réalités, d'Auguste Lumière et de ses élèves et collaborateurs, parmi lesquels je citerai MM. Chevrotier et H. Couturier. Pour A. Lumière les phénomènes d'anaphylaxie, la rupture de l'équilibre fonctionnel dans les états de choc, les troubles vaso-moteurs, circulatoires, respiratoires, hémorragiques, etc..., sont la conséquence d'une destruction de l'état colloïdal de certains éléments du plasma sanguin. Les granules de ces éléments s'accolent, en donnant des floculats qui viennent exciter les terminaisons nerveuses intravasculaires. L'état colloïdal conditionne la vie. La floculation des colloïdes humoraux et cellulaires détermine d'une manière générale la maladie et la mort. Plus particulièrement les extraits tissulaires fraîchement préparés renfermant des mélanges colloïdaux sont le siège de floculations successives auxquels A. Lumière rapporte tous les accidents toxiques provoqués par ces extraits. De même chez les animaux préparés à l'aide d'une protéine, l'administration de la dose seconde déchaînante produit une destruction de l'état colloïdal de certains éléments et du plasma sanguin, etc... (*Le problème de l'anaphylaxie*, Doin, 1924 ; *Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1925).

Cas particuliers. Peptones. — Le type des substances appartenant à la catégorie que nous étudions est la peptone. C'est aussi le premier exemple connu. Schmidt-Mülheim a fait connaître l'action de la peptone en 1880. Fano a montré qu'elle provoque l'incoagulabilité du sang en déterminant la formation d'une substance active *in vitro*. Contejean, le premier, posa la question d'origine. Il montra qu'il suffit de réduire la circulation dans le foie et les intestins pour atténuer considérablement l'activité des injections de peptone et admit que toutes les cellules de

(1) Chez le lapin l'excitation du nerf de Cyon diminue la coagulabilité jusqu'à l'incoagulabilité. Le sujet doit être à l'inanition (cons. de Waele et Jos. van de Velde, *Biologie*, 1924).

l'organisme produisent plus ou moins de substance anticoagulante ; le foie et les intestins se distingueraient seulement par une supériorité notable. Gley et Pachon montrèrent que la ligature des lymphatiques du foie peut supprimer d'une façon complète les effets de la peptone et conclurent que l'intervention de cet organe est nécessaire à la manifestation de l'action anticoagulante. Delezenne prouva, par la méthode des circulations artificielles, que le foie isolé de l'organisme peut former, en présence du sang et de la peptone, une substance anticoagulante. Les circulations pratiquées dans d'autres organes que le foie (intestins, rate, poumons, cerveau...) donnent des résultats négatifs. A la suite de ces expériences l'opinion de Contejean fut abandonnée. On admit le rôle exclusif du foie. La nature et même la véritable origine de l'antithrombine restaient cependant inconnues. Contejean, puis Gley et Pachon, croyaient à une substance sécrétée par l'organisme en vertu d'une réaction provoquée par la peptone. Je ne crois pas diminuer en quoi que se soit l'importance des belles expériences de Delezenne en rappelant que cet auteur voyait dans l'antithrombine un produit de transformation de la peptone au niveau du foie. J'ai isolé et caractérisé l'antithrombine, montré la véritable nature de cette substance et son origine dans les noyaux du foie. J'ai montré que tous les organes possèdent en définitive une antithrombine et indiqué les moyens de l'extraire. Récemment, cependant Howell a pu obtenir l'antithrombine hépatique du chien sous la forme d'un corps non phosphoré. J'ai moi-même, avec J. Vial, isolé des organes, une substance très active non phosphorée par une méthode différente et plus simple. Je pense pouvoir situer avec quelques raisons, à titre d'hypothèse directrice, l'origine de ces substances non phosphorées dans les corps nucléaires (Howell, *American J. of Phys.* 1925 ; Doyon et J. Vial. *Biologie*, 1926, février).

Toutes les peptones commerciales ne sont pas actives. Une des plus actives et la plus utilisée est la peptone Witte. On ne sait pas exactement quelle est la substance véritablement active dans les peptones. Les produits abiurétiques des protéines, solubles dans l'alcool absolu, seraient plus actifs que les protéoses et les peptones (È. Zunz, *Biologie*, 1912 ; 1923). Les géloses et caséoses sont peu actives.

Toutes les espèces ne sont pas sensibles. Le chien est particulièrement sensible. Le lapin est réfractaire. L'immunité n'est cependant que relative. Le jeûne prolongé favorise la réceptivité de cet animal. Les oiseaux seraient sensibles à l'état de jeûne. La grenouille est réfractaire. Certaines espèces de tortues seraient sensibles. Injectée dans la veine porte la peptone agit chez les poissons élasmobranches.

Après une injection intraveineuse brusque, l'incoagulabilité apparaît pour ainsi dire instantanément. Cependant, d'après certains auteurs l'incoagulabilité serait précédée d'une phase très courte pendant laquelle la coagulabilité du sang serait augmentée. La phase pendant laquelle le sang circulant demeure incoagulable est relativement courte et ne dépasse pas quelques heures. Elle est en rapport avec la dose injectée ; 0 gr. 1 de

peptone par kilogramme d'animal, suffisent pour déterminer chez le chien l'incoagulabilité du sang circulant pendant près d'une heure. Le sang recueilli pendant la phase d'incoagulabilité peut rester indéfiniment liquide. Il peut aussi se coaguler après quelques heures ou quelques jours. Tout dépend de la dose de peptone injectée et de l'intensité de la réaction de l'organisme. Le sang de peptone se coagule *in vitro* sous l'influence des sucs tissulaires. Le sérum est inactif ou peu actif. L'addition de sérum et de chlorure de calcium provoque la coagulation, surtout à l'étuve et après quelques heures, mais l'effet n'est pas constant. La teneur en fibrinogène n'est pas modifiée.

La peptone est inactive sous la peau ou par les séreuses, et, à moins d'employer des doses énormes, *in vivo*. Sous la peau des doses répétées augmentent, d'après Nolf et Plumier, la trombokinase.

Extraction et nature de l'antithrombine sécrétée sous l'influence de l'injection de peptone. — J'ai, avec A. Morel et A. Policard, extrait et caractérisé l'antithrombine du plasma du sang rendu incoagulable par une injection intraveineuse de peptone.

On injecte à un chien dans une veine de la circulation générale (saphène, tibiale postérieure...) une peptone active, à la dose de 1 à 4 décigrammes par kilogramme d'animal, dissoute dans une petite quantité d'eau (10 à 20 centimètres cubes). Cinq à dix minutes après l'injection, on prélève par une carotide 150 à 200 grammes de sang, dans un tube de centrifuge. On sépare aussitôt, par une centrifugation rapide et prolongée, le plasma. On isole ce plasma au moyen d'une pipette, on le chauffe au bain-marie à 100° pendant une demi-heure en dilacérant de temps en temps le coagulum albuminoïde; on sépare le liquide de ce coagulum par centrifugation; on acidifie légèrement le liquide après séparation avec quelques gouttes d'acide acétique à 1 10, puis on chauffe pendant 10 minutes environ au bain-marie bouillant. Il se forme un précipité qu'on isole par centrifugation et qu'on lave plusieurs fois dans le même tube de la centrifuge avec de l'eau distillée. Finalement, après une dernière centrifugation, on redissout au bain-marie l'antithrombine dans 10 centimètres cubes environ de la solution alcaline suivante : eau distillée 1.000, chlorure de sodium 4, carbonate de soude 5.

Après refroidissement on reçoit un volume égal de sang dans le tube qui contient le mélange. La coagulation ne se produit pas; par centrifugation on obtient un plasma incolore, très stable, qu'on peut conserver plusieurs jours. Du sang reçu sur un volume égal de la solution alcaline (témoin) se coagule normalement. On simplifie l'expérience en réalisant toutes les opérations dans des tubes de centrifuge.

L'antithrombine précipite par les acides, l'alcool, et se dissout dans les solutions alcalines faibles. Purifiée par des précipitations et redissolutions successives elle donne faiblement la réaction du biuret, renferme du carbone, de l'azote et près de 3 o/o de phosphore. L'antithrombine

n'est pas altérée par le vide. Séchée elle résiste à 105° (*Biologie* et *Acad. Sciences*, 1911).

Ultérieurement Howell a isolé une substance plus active phosphorée au moyen de l'acétone (cons. pp. 151 et 152). Sans aucun doute on doit pouvoir éliminer le phosphore.

Extension des résultats. Effets comparés des injections dans une veine de la circulation générale et dans la veine porte. — J'ai démontré que l'atropine, l'hyoscyamine, la morphine provoquent l'incoagulabilité du sang par le même mécanisme que la peptone, mais diffèrent par une particularité qui met bien en évidence le rôle prédominant du foie. La peptone agit quel que soit le vaisseau par lequel elle pénètre. Les alcaloïdes, dont j'ai découvert l'action, n'agissent que s'ils pénètrent par une veine mésaraïque ou le canal cholédoque. J'ai d'ailleurs constaté que la peptone elle-même provoque des effets plus accusés et plus persistants par le cholédoque ou une mésaraïque que par une veine de la circulation générale. La substance sécrétée et retrouvée dans le plasma est la même. A la suite de mes travaux, MM. Brodin et Ch. Richet fils ont pu extraire une nucléo-protéide identique du sang des animaux anaphylactisés. Le maintien de la fluidité du sang est assuré dans ces conditions diverses par un mécanisme identique (*Biologie*, 1904, 1905, 1908, 1910, 1913, 1916; *Acad. Sciences*, 1908, 1910, 1911; *Journ. de Phys. et Pathol. gén.* avec Kareff, 1906).

Atropine. Morphine. Alcaloïdes divers. — L'atropine est bien tolérée par le chien. Pour déterminer la mort par injection intraveineuse, il faut dépasser la dose de 0 gr. 05 par kilogramme. Aucun chien ne survit à 0 gr. 1 par kilogramme dans une veine. L'injection dans une veine de la circulation générale est toujours inefficace à moins qu'on emploie des doses énormes. Dans la mésaraïque ou le cholédoque il suffit de 0 gr. 01 par kilogramme pour provoquer l'incoagulabilité. L'antithrombine apparaît dans le sang des veines sus-hépatiques avant d'apparaître dans tout autre vaisseau. La recherche de la nucléo-protéide active peut être faite dans le plasma dans des conditions particulièrement démonstratives. A cet effet on fait successivement deux prises de sang carotidien de 200 centimètres cubes sur un fort chien. Entre les deux prises on injecte de l'atropine dans une mésaraïque. Dans les deux cas le sang est reçu sur de l'oxalate. Le sang est centrifugé, le plasma isolé, la nucléo-protéide recherchée. Seul le sang prélevé après l'injection possède une nucléo-protéide anticoagulante. D'une manière générale, la quantité de phosphore est près de dix fois plus grande dans le sang après l'injection dans le cholédoque ou une mésaraïque et ne varie pas après l'injection dans une veine de la circulation générale.

L'hyoscyamine agit dans les mêmes conditions que l'atropine.

Une très petite dose de morphine peut suffire à provoquer l'incoagulabilité du sang. J'ai obtenu un résultat très accusé et persistant en

injectant 3 centimètres cubes d'une solution à 1 o/o de chlorhydrate de morphine dans une veine mésaraïque d'un chien de 28 kg. 500. La codéine peut provoquer l'incoagulabilité dans les mêmes conditions que la morphine, mais le fait est exceptionnel (*Acad. Sciences*, 1920).

Bile. Crépitine. Extrait de gui. Lait. — La bile de bœuf ou de chien, injectée au chien ou au lapin à la dose de 1 à 3 centimètres cubes dans une mésaraïque, provoque l'incoagulabilité du sang circulant. *In vitro*, la bile est active mais à dose beaucoup plus forte ; la coagulation se produit même si on reçoit 10 à 15 centimètres cubes de sang sur 1 centimètre cube de bile. En général le sang circulant rendu incoagulable par une injection de bile n'empêche pas, à volume égal, le sang normal de se coaguler. J'ai cependant observé le fait exceptionnellement. L'action de la bile doit être rapportée aux sels biliaires.

La crépitine, l'extrait de gui provoquent *in vitro* l'incoagulabilité du sang quelle que soit la veine par laquelle ces substances pénètrent. Toutefois ces substances ont une action plus marquée par une mésaraïque que par une veine de la circulation générale.

Le lait de vache frais, écrémé, n'a pas d'action anticoagulante directe *in vitro* ; souvent il possède une action coagulante directe, parfois il est sans action directe appréciable. Frais, écrémé il possède une action anticoagulante indirecte à 5 centimètres cubes par kilo chez le chien, dans les veines. Quelques chiens possèdent une immunité naturelle. La propriété résiste à 110-115. L'incoagulabilité est généralement mais non toujours accompagnée de divers phénomènes, tels que cris, nausées, vomissements, narcose, diarrhée, baisse de la pression sanguine. Le chien est sensible aux injections de lait de chienne. La chienne en lactation n'est pas réfractaire (L. Camus).

Venins. Curare. — L'action des venins est extrêmement complexe et variable suivant leur origine.

Il y a des venins coagulants. Les uns (venins de Cascavel et de Trigonocéphale) contiennent une thrombine équivalente à la thrombine apparaissant dans le sang lors de la coagulation spontanée. Les autres (venin de Daboïa) contiennent une substance favorisant la production de thrombine, aux dépens de la prothrombine, dans les plasmas décalcifiés traités par les sels de chaux.

On peut distinguer deux catégories de venins anticoagulants. Les uns sont exclusivement anticoagulants *in vivo*. Ils provoquent, comme la peptone, la formation d'antithrombine. Arthus a montré que cette antithrombine n'est pas toujours, au moins exclusivement, fabriquée par le foie (*Biologie*, 1919). Les venins de *Crotalus adamanteus* et de Daboïa appartiennent à cette catégorie. Le venin de Daboïa est coagulant. Si cependant on injecte ce même venin à des lapins qui ont reçu antérieurement des injections sous-cutanées de ce venin à dose non mortelle, on constate que le

sang extrait quelques mininutes après se coagule avec un considérable retard et contient une substance neutralisante. D'autres venins sont anticoagulants *in vivo* et *in vitro*. *In vitro* ils agissent en retardant la formation de thrombine aux dépens de la prothrombine. *In vivo* en provoquant la formation d'antithrombine [Najas].

Le mécanisme de l'action anticoagulante des venins est extrêmement complexe et variable suivant le venin. L'action anticoagulante *in vivo* d'un venin coagulant peut résulter d'après certains auteurs de la précipitation de la fibrine sur les endothéliums vasculaires, ou de la formation d'une antithrombine. Une courte phase positive de coagulation peut être suivie d'une phase négative plus longue d'incoagulabilité.

Un grand nombre de conditions influent sur le phénomène de coagulation par des venins. L'espèce : le venin de vipère aux mêmes doses et suivant le même mode d'inoculation coagule le sang du lapin, laisse incoagulé celui du chien. La dose : en général *in vivo* les hautes doses sont seules capables d'entraîner la mort rapidement par thromboses veineuses avec convulsions. Ces doses varient avec les venins. Tous les auteurs s'accordent à mettre en tête de liste les venins de Colubridés d'Australie et celui de Daboïa (Dans les veines du lapin : 0 mg. 01 pour Notechis, Pseudechis; Arthus). La substance coagulante dialyse mal. Elle est détruite par les hypochlorites alcalins et alcalino-terreux, le permanganate de potasse. Les sérums antivenimeux ont une action neutralisante instantanée et spécifique.

Le curare détermine l'incoagulabilité du sang dans certaines conditions. J'ai obtenu cet effet d'une manière constante chez des chiens de 14 kilogrammes environ en injectant 20 centimètres cubes d'une solution de curare à 1 o/o dans une veine de la circulation générale ou le canal cholédoque. *In vitro* le curare rend le sang incoagulable seulement à très hautes doses ; j'ai constaté la coagulation d'un mélange de 20 centimètres cubes de sang et de 5 centimètres cubes d'une solution à 1 o/o de curare. Je rappelle que le curare contient non seulement des substances d'origine végétale (alcaloïdes) mais aussi des venins.

Immunité naturelle et acquise. — Les modifications du sang ne s'observent pas chez tous les animaux. Même chez le chien, tous les sujets ne sont pas également sensibles à la morphine. Les vieux chiens sont généralement plus sensibles que les jeunes à cet alcaloïde. Le lapin normal est réfractaire à la peptone ; inanitié il devient sensible. Le lapin est aussi réfractaire à l'atropine, à l'hyoscyamine, à la morphine, à la codéine, à l'extrait de gui. La plupart des chiens sont réfractaires à la codéine. La bile provoque l'incoagulabilité chez le chien et le lapin. Il en est de même de l'acide nucléique en injection intraveineuse.

Une première injection de peptone immunise contre une seconde

(1) Consulter notamment les travaux de Phisalix, Morawitz, Arthus, Houssay. *Bibl.* : Marie Phisalix. *Animaux venimeux et venins*. Masson, 1922.

(Schmidt-Mülheim) et aussi contre une injection de sérum d'anguille, d'extrait de muscles d'écrevisses. Une première injection de muscles d'écrevisses confère l'immunité contre une seconde (Delezenne). Ni la peptone, ni le venin de vipère, ni l'extrait de sangsues n'immunisent contre l'action anticoagulante du venin de vipère. Le venin n'immunise pas contre l'action anticoagulante de la peptone (Phisalix). Le plus souvent l'action de la peptone est nulle ou insignifiante si on a déterminé au préalable l'incoagulabilité par une injection d'atropine dans le cholédoque. De même l'atropine provoque en général un retard peu accusé dans la coagulation dans le cas où une injection de peptone a été faite auparavant. L'extrait de gui n'exerce aucune action sur la coagulabilité chez un chien préalablement immunisé par la peptone. La bile peut déterminer l'incoagulabilité même après plusieurs doses de peptone. Je n'ai jamais réussi à obtenir l'immunisation contre les effets de la bile. Je n'ai jamais pu me rendre compte si la peptone provoque l'incoagulabilité après une injection efficace de bile. La bile n'agit pas en effet par une veine de la circulation générale et aux doses actives par une mésaraïque elle provoque toujours la mort en quelques heures. Il est possible d'immuniser un chien par une ou deux doses successives d'acide nucléique contre les effets d'injections ultérieures de ces acides. Le sang circulant de l'animal immunisé ne devient pas incoagulable sous l'influence d'une nouvelle injection d'acide. Mais si on ajoute *in vitro* un acide nucléique au sang avant et après l'immunisation on constate que ce sang devient incoagulable sous l'influence des mêmes doses d'acide. On obtient plus facilement l'immunisation contre la baisse de pression que contre l'incoagulabilité, nouvelle preuve de l'indépendance de ces phénomènes.

Préexistence de l'antithrombine dans le foie. Rôle prépondérant mais non exclusif du foie. — J'ai montré que l'antithrombine préexiste dans le foie sous une forme facilement mobilisable. On peut en effet extraire du foie soit directement de l'organe broyé, soit par une circulation artificielle au moyen d'une solution faiblement alcaline, une substance qui s'identifie à la substance active du plasma incoagulable par la peptone.

La peptone n'est cependant pas toujours sans influence chez le chien dont la circulation est réduite à la moitié sus-diaphragmique du corps. J'ai observé l'incoagulabilité presque complète quelques instants après l'injection, mais le fait est très exceptionnel. On avait lié l'aorte au niveau des piliers du diaphragme à près de 2 centimètres au-dessus de la mésentérique supérieure, le pédicule formé par les veines sus-hépatiques et la veine cave au-dessus du foie, l'œsophage, la veine porte, l'ensemble des vaisseaux qui se rendent de la masse intestinale au foie. Vérification à l'autopsie. A 10 h. 45 injection de 11 grammes de peptone dans une jugulaire (chien de 22 kilogrammes), à 10 h. 55 prise d'échantillons de sang artériel. Caillot mou presque complètement dissous à 12 h. 30 ; 0,03 de fibrine 0/00 de sang avant la fibrinolyse. A 11 h. 35 nouvelle prise de sang. Caillot mou en voie de liquéfaction à 2 heures. 0,08 de

fibrine 0/00. Le chien est mort à 15 h. 55 après avoir présenté des convulsions dans le train antérieur. Un échantillon de sang prélevé après les ligatures, mais avant l'injection de peptone a donné un caillot dur, persistant (*Biologie* 1919). On peut cependant interpréter ce cas différemment (v. p. 120), car on n'a pas recherché la substance anticoagulante. Arthus a observé des résultats comparables chez le lapin avec le venin de *Crotalus adamenteus*. J'estime donc, avec Contejean, que le rôle du foie n'est pas exclusif. Chez certains animaux (chien, chat, etc.), seul de tous les organes, le foie contient une substance anticoagulante facilement mobilisable, mais on peut, au moyen d'artifices, extraire de tous les organes et de toutes les espèces une antithrombine qui sur le vivant peut passer dans le sang dans certaines conditions.

Je rappelle que Delezenne a prouvé par la méthode des circulations artificielles que le foie isolé de l'organisme peut former en présence du sang et de la peptone de l'antithrombine. Les circulations pratiquées dans d'autres organes que le foie (intestin, rate, poumons, cerveau), ont donné des résultats négatifs.

J'ai montré que le simple passage du sang artériel normal à travers le foie peut déterminer la mise en liberté de l'antithrombine hépatique. Si on dirige le sang carotidien d'un chien neuf à travers le foie excisé et bien lavé (par la veine-porte) d'un chien tué par saignée, on constate qu'après le passage à travers la glande, le sang carotidien se coagule après un très long retard et possède la propriété de retarder considérablement *in vitro* la coagulation d'un sang normal surajouté. Le sang dérivé peut être incoagulable et posséder d'emblée, au sortir du foie, dès le premier échantillon, la propriété d'empêcher *in vitro* le sang normal surajouté à volume égal de se coaguler. J'ai observé le fait, surtout lorsque le foie provenait de très jeunes chiens à jeun depuis plusieurs jours. En général le liquide recueilli en aval du foie ne devient totalement incoagulable et nettement anticoagulant *in vitro* que lorsqu'on interrompt l'afflux du sang artériel en posant une pince sur le tube de communication qui relie la carotide du chien neuf à la veine-porte du foie excisé. Le liquide qui s'écoule après l'interruption de cette communication, pendant les 12 ou 24 heures qui suivent, est généralement très actif, surtout les dernières portions.

L'injection d'atropine ou simplement d'eau distillée dans le tube qui relie la carotide au foie excisé constitue un moyen certain de provoquer l'incoagulabilité du sang qui traverse la glande. L'injection d'eau chloroformée provoque la coagulation du sang en amont du foie excisé, mais le liquide qui exsude de la glande possède la propriété d'empêcher *in vitro* le sang de se coaguler. Les propriétés du foie peuvent être manifestées, soit immédiatement après la mort, soit plusieurs jours ou même plusieurs semaines après excision et lavage de la glande. La congélation préalable du foie excisé, au moyen de l'acide carbonique liquide suivie de la décongélation, favorise la mise en liberté de l'antithrombine au passage du sang artériel à travers la glande hépatique.

Phénomènes accompagnant généralement l'incoagulabilité du sang. — J'ai montré que l'atropine, l'hyoscyamine, la morphine, la codéine, la bile... provoquent comme la peptone non seulement l'incoagulabilité du sang, mais aussi la baisse de la pression artérielle, la narcose.

La pression artérielle peut tomber au-dessous de 2 cm. hg. Elle se relève graduellement et atteint le niveau normal bien avant la fin de la phase pendant laquelle le sang circulant est incoagulable. La baisse de la pression est indépendante de l'incoagulabilité du sang et se produit même chez les animaux qui ne présentent aucune modification de la coagulabilité. Le fait est connu depuis Fano (1881). L'injection d'atropine, de bile, dans une veine quelconque (saphène, jugulaire), provoque la baisse de la pression artérielle sans modifier la coagulabilité du sang; toutefois, l'injection dans une mesaraique provoque, en général, une baisse plus prononcée et plus persistante que l'injection dans une veine de la circulation générale. Chez le lapin l'injection intraveineuse de lait fait apparaître la baisse de pression à l'exclusion de l'incoagulabilité (L. Camus). On peut, dans certaines conditions, immuniser un chien par injection intraveineuse d'acide nucléique contre la baisse de pression sans l'immuniser contre l'incoagulabilité. Une seconde injection d'acide nucléique dans ces conditions ne modifie pas la pression, mais rend le sang incoagulable.

La baisse de la pression constatée après l'injection de la peptone est de toute évidence la conséquence d'une vaso-dilatation qui est très apparente notamment à la peau du ventre, dans la bouche, etc... Cette vaso-dilatation serait due à un produit spécial, présent dans le produit commercial, soluble dans l'alcool, dialysable, précipitable par l'acide phosphotungstique (Popielski). Il semble, cependant, que d'autres facteurs interviennent, puisque la baisse de pression s'observe après l'injection d'alcaloïdes et d'une façon générale dans tous les chocs (1).

L'injection de la nucléo-protéide active du plasma de peptone peut déterminer l'incoagulabilité sans abaisser la pression.

La glycolyse ne se produit pas *in vitro* dans le sang rendu incoagulable par une injection de peptone ou addition d'acide nucléique.

Chez le chien l'injection de peptone amène la disparition du pouvoir hémolytique naturel vis-à-vis de globules de certaines espèces étrangères, le mouton, par exemple. Le complément contenu dans le sérum est atténué (Pozerski). L'antithrombine atténue le pouvoir hémolytique (Nicolas L. Connovici, *Biologie*, 1923).

La narcose peut être très profonde, mais elle est généralement de courte durée, une demi-heure par exemple.

Le choc, notamment le choc peptonique, s'accompagne généralement d'une diminution des leucocytes polynucléaires. Ceux qui persistent demeurent très actifs, très mobiles. La diminution n'est peut-être d'ail-

(1) Le vague régit, d'après Santenoise, par les filets qu'il envoie aux thyroïdes, la mise en circulation d'une substance qui rend l'organisme particulièrement sensible à la peptone. Le choc serait moins accusé après la section de ces nerfs [*Biol.*, 1925].

leurs qu'apparente ; la formule semble surtout inversée, la proportion des lymphocytes augmentant.

L'incoagulabilité du sang et la baisse de la pression artérielle s'accompagnent parfois d'hémorragies intestinales. J'ai montré que la peptone injectée dans une veine de la circulation générale provoque de l'entérite hémorragique avec exsudat sanguinolent adhérent. Les lésions sont localisées au duodénum en cas de doses faibles. Elles prédominent toujours dans l'intestin grêle, mais peuvent s'étendre au rectum. Si la peptone est injectée dans une veine mesaraïque les hémorragies intestinales n'apparaissent pas par suite peut-être du rôle antitoxique du foie. L'atropine crée une grande tendance aux hémorragies. Dans un cas j'ai observé une véritable exsudation du sang par toute la surface de la rate chez le chien. Je n'ai jamais constaté d'entérite hémorragique. J'ai observé des hémorragies intestinales chez le chien à la suite d'une injection de morphine dans une mesaraïque ayant déterminé l'incoagulabilité. J'ai aussi constaté, mais exceptionnellement, des hémorragies dans le gros intestin après l'injection intraveineuse d'acide nucléique. La bile est infiniment plus nocive par la veine-porte que par une veine de la circulation générale. La bile de bœuf, injectée au chien dans une veine mesaraïque, à la dose de 1 à 2 centimètres cubes par kilogramme, provoque la mort en deux à quatre heures. A l'autopsie, on trouve une énorme congestion du foie, les travées sont complètement disjointes, les cellules nagent dans un véritable lac sanguin. On peut observer une entérite hémorragique extrêmement intense. La crépitine est plus nocive par la veine porte que par une veine de la circulation générale. Dans le premier cas la mort arrive plus rapidement et on constate de l'entérite hémorragique très accusée. L'entérite hémorragique n'est pas sous la dépendance absolue de l'incoagulabilité du sang et de la baisse de la pression artérielle ; après l'injection de bile et alors que la pression artérielle est tombée à 1-2 cent. h. g. les hémorragies peuvent faire défaut. Elles font défaut chez les grenouilles dont le sang circulant demeure incoagulable pendant plusieurs jours à la suite d'une injection d'acide nucléique (v. p. 150).

Je rappelle à propos de ces faits que l'élimination d'un grand nombre de poisons par l'intestin est un fait connu. Dès 1895, j'ai montré que l'injection de toxine diphtérique dans les veines provoque la mort rapide. Aux points d'élimination de la toxine, spécialement à l'intestin grêle, on observe des lésions allant de la simple vaso-dilatation avec diapédèse à une exsudation cellulaire constituant une entérite pseudo-membraneuse, une véritable inflammation proportionnelle à la dose injectée (Doyon, en collab. avec J. Courmont et Paviot, *Arch. de Phys.*, 1905).

Phénomènes électriques accompagnant la coagulation du sang. — Si la coagulation du sang s'accompagne d'un phénomène électrique, ce phénomène est inférieur à 1/4000° de volt. Chanoz et Doyon (*Journal de Phys. et Pathol. gén.*, 1900, *Biologie*, 1900).

Articles d'ensemble à consulter, remarquables par la documentation, la critique et l'originalité des idées :

MATHEWS. — *Physiological Chemistry*, New-York, 1925.
MORAWITZ. — *Handbuch der Chemie des Menschen u. d. Thiere*, IV, 1925.

NOTE SUR LA COAGULATION DU SANG CHEZ LES INVERTÉBRÉS

Par L. CUÉNOT

Professeur à la Faculté des Sciences de Nancy.

Chez les Invertébrés, il n'y a que très rarement du fibrinogène chez les Mollusques, Vers, Annélides, etc., à téguments mous, dont les blessures se ferment par contraction musculaire ; il apparaît avec certitude chez les Arthropodes à téguments rigides, Crustacés Décapodes et Isopodes, Scolopendre, Limule, Scorpion, Araignées et un certain nombre d'Insectes (chenilles, *Meloe*, *Gryllotalpa*), où il remplit son rôle habituel et indispensable d'hémostatique : toute blessure expérimentale ou naturelle (autotomie), est rapidement obturée par un coagulum fibrineux enfermant un nombre considérable de globules ; le caillot durcit peu à peu et à sa face profonde s'étend un épithélium chitinogène de nouvelle formation.

Le fibrinogène disparaît très vite chez les animaux inanitiés ; une Ecrevisse ou un Crabe, mis à jeûner pendant deux ou trois semaines, bien qu'en bon état et aussi vivaces qu'au début, ont un sang incoagulable.

Les Oursins, avec leur test rigide, sont dans une condition analogue à celle des Arthropodes à cuirasse chitineuse ou calcaire ; or, leur liquide cavitaire, extrêmement pauvre en protéides, ne renferme pas de fibrinogène ; mais il y a une curieuse suppléance. On a remarqué depuis longtemps, lorsque le liquide cavitaire est extrait du corps de l'animal, que les globules en suspension s'agglutinent entre eux par leurs pseudopodes et forment une sorte de caillot purement cellulaire, sans trace de fibrine. Cette agglutination spontanée a exactement le même effet protecteur que la coagulation fibrineuse des Arthropodes et des Vertébrés ; les blessures du test (dans de certaines limites de dimensions), celles de l'intestin (exposé à être perforé par des fragments de coquille avalés par l'animal) sont rapidement obturées par un caillot compact d'amibocytes agglutinés, qui débute sur les bords de la perforation et finit par la clore ; l'Oursin reste alors en parfaite santé ; les trous du test sont réparés ensuite par une néoformation calcaire.

BIBLIOGRAPHIE

CUÉNOT. — Rôle biologique de la coagulation du liquide cœlomique des Oursins, *C. R. Soc. Biol.*, 61, 1906, 255.
KINDRED. — Phagocytosis and clotting in the perivisceral fluid of Arbacia. *Biol. Bull.*, 41, 1921, 144.

HÉMORRAGIES

Par Henri DELAUNAY

Agrégé de Physiologie (Bordeaux)

L'hémorragie est essentiellement polymorphe. Elle peut être artérielle, capillaire ou veineuse, rapide ou lente, modérée ou abondante, spontanée ou provoquée, externe ou interne, etc. Lorsqu'elle se produit dans un organisme sain les effets qu'elle détermine varient beaucoup suivant ces divers facteurs, dont le principal est la quantité de sang perdu. A l'état pathologique les variations de son action sont encore plus grandes. C'est ainsi qu'une même perte de sang, une saignée veineuse d'un demi-litre par exemple, est bien supportée par l'homme sain, alors qu'elle serait mortelle chez un anémique grave, et qu'elle est capable de produire une véritable résurrection chez un malade présentant des signes d'œdème pulmonaire.

Au point de vue physiologie pathologique, la question des hémorragies est donc d'une extrême complexité. Il est quelquefois difficile de savoir, dans le choc hémorragique par exemple, si la mort qui survient chez un blessé grave qui a saigné est une mort par ou avec hémorragie. Chaque cas particulier mériterait d'être examiné avec soin, mais cette étude dépasse le cadre de ce travail, qui sera limité à l'exposé de la physiologie pathologique générale des hémorragies.

Le polymorphisme des hémorragies a pour base essentielle les effets tout à fait différents que peuvent provoquer les pertes de sang sur la circulation et sur la nutrition cellulaire. Le sang est comme on sait le liquide nourricier et épurateur des cellules. La nutrition cellulaire n'est satisfaisante que si le sang est normal qualitativement, et s'il circule en quantité et avec une vitesse suffisantes.

Lorsque l'hémorragie est modérée, qu'elle ne trouble ni la circulation ni la nutrition cellulaire, elle est bien compensée. Rapidement la perte sanguine est réparée. Dans certaines maladies, la saignée peut faciliter la circulation déficiente et améliorer ainsi la nutrition cellulaire, la perte sanguine peut dans ces conditions être considérée comme compensatrice.

Par contre, toute hémorragie qui réduit l'intensité de la circulation pendant un certain temps, soit par son abondance, soit parce qu'elle se produit dans un organisme affaibli, intoxiqué, etc., est grave, et peut être mortelle par les troubles d'auto-intoxication asphyxique qu'elle entraîne. Les cellules mal nourries, privées d'oxygène et encombrées d'acide carbonique, ne peuvent résister longtemps au déficit de la fonction circulatoire.

Nous avons été ainsi conduit à étudier d'une part les hémorragies sans gravité, bien compensées ou compensatrices, et d'autre part, les hémorragies graves ou mortelles, péniblement ou non compensées.

I

HÉMORRAGIES BIEN COMPENSÉES

I. — DONNÉES GÉNÉRALES

L'hémorragie est bien compensée lorsqu'elle ne trouble à aucun moment les grandes fonctions de la nutrition : circulation, respiration, digestion ; et lorsqu'elle ne provoque qu'une anémie légère et fugace. Tout au plus le sujet accuse-t-il aussitôt après la perte sanguine une légère faiblesse, qui disparaît rapidement. Il en est ainsi par exemple pour les donneurs, à qui l'on soustrait en général un demi-litre de sang, soit 0,66 o/o du poids du corps, pour un homme de 70 kilos.

Lorsque l'intervalle de temps entre deux saignées est suffisant pour permettre la réparation totale, la nouvelle saignée est aussi bien supportée que la première. Arloing a pu tous les mois, pendant 2 ans, enlever à un cheval 6 kilos de sang.

Grâce au bon fonctionnement des organes qui assurent la mobilité, l'alimentation et l'épuration des liquides de milieu intérieur, et de ceux qui assurent la réparation du sang, la nutrition reste normale. On ne constate pas d'amaigrissement. Au contraire il se produit souvent une augmentation de poids.

Les sécrétions sont peu modifiées. L'appétit augmente et la digestion est bonne. La sécrétion lactée diminue un peu aussitôt après la perte sanguine mais se rétablit très vite, elle ne subit qualitativement aucun changement (Ch. Porcher). La sécrétion urinaire tend à s'accroître par suite de la légère dilution du sang. La température ne s'abaisse pas, etc.

La résistance remarquable de l'organisme aux hémorragies modérées est bien connue. Elle assure une marge de sécurité contre les pertes acci-

dentelles de sang. Elle a permis pendant des siècles d'user et d'abuser de la saignée.

Est-il possible d'en donner les raisons?

Celle qui apparaît comme la plus importante est le maintien à leur taux normal des échanges respiratoires aussitôt après la perte sanguine.

Une des fonctions les plus importantes du sang est en effet d'approvisionner l'organisme en aliment oxygène et de le débarrasser du déchet acide carbonique. Si les échanges respiratoires diminuaient proportionnellement à la perte de sang, il s'ensuivrait une auto-intoxication asphyxique de même grandeur que l'hémorragie. Il n'en est pas ainsi. Il est nécessaire que la perte sanguine atteigne un certain taux, pour constater une diminution de O^2 consommé et de CO^2 excrété.

Les premières recherches effectuées en vue de connaître les effets de la saignée sur les échanges respiratoires, ont donné des résultats contradictoires, car il n'avait pas été assez tenu compte de l'importance de la perte de sang. S. Lukjanow, D. Finkler, L. Frédéricq, Murlin et Greer, J. Delchef ont trouvé que les échanges sont peu ou pas modifiés par la saignée. Il en est bien ainsi lorsque la perte sanguine ne dépasse pas 1,5 à 2,5 o/o du poids du corps et lorsqu'elle est assez lente pour ne pas modifier la pression artérielle (Schlomovitz). Il existe, en effet, d'après les recherches de Doi, de Schlomovitz (1), un rapport grossièrement proportionnel entre la chute du métabolisme basal et la baisse de la pression. Une hémorragie modérée, mais brusque, peut abaisser les échanges en même temps que la pression, mais ils reviennent ensemble très rapidement à leur taux initial, de telle sorte que l'hémorragie reste bien compensée.

L'étude des gaz du sang donne des résultats concordants. Il existe à l'état normal dans le sang veineux une quantité notable d'oxygène, qui n'a pas été utilisée par les tissus. La chute de cette petite réserve d'oxygène, immédiatement utilisable, est le premier signal d'alarme des états asphyxiques. Sa diminution est peu marquée, lorsque la perte de sang est inférieure à 1 o/o du poids du corps (Finkler, Morris). Elle ne baisse brusquement que lorsque l'hémorragie dépasse 1,5 à 2 o/o.

Le maintien des combustions ainsi que celui de la réserve d'oxygène du sang veineux aident à comprendre la bénignité des hémorragies modérées se produisant chez un sujet sain, mais la question est plus complexe. Il serait intéressant maintenant de savoir comment, malgré le déficit globulaire et le déficit de la masse sanguine, les échanges conservent leur valeur normale. Nous sommes ainsi conduit à étudier le mécanisme des multiples réactions compensatrices, précoces ou tardives, qui prennent naissance à la suite de la perte de sang.

(1) B. H. Schlomovitz, E. Ronzone et H. H. Schlomovitz, *Amer. J. Physiol.*, t. LXIX, 1924.

II. — LES RÉACTIONS DE COMPENSATION

A. — ***La compensation du déficit globulaire.*** — Le fait que, dans les anémies graves, le chiffre globulaire par unité de volume peut tomber au-dessous de 2 millions sans entraîner une diminution du métabolisme basal, laisse supposer que dans les hémorragies modérées la perte globulaire est sans importance et n'a pas besoin d'être immédiatement compensée. Ce raisonnement par analogie n'a toutefois qu'une valeur limitée, car, dans l'anémie, la masse sanguine est augmentée et la circulation est accélérée, alors que l'hémorragie diminue la masse sanguine et tend à ralentir la circulation. Aussi la compensation peut-elle avoir son utilité.

D'après Barcroft (1), la rate contient en réserve une certaine quantité d'hématies, qui sont déversées dans la circulation à la suite d'une perte de sang. A l'aide des rayons X, il a constaté, en effet, après saignée une diminution de volume de l'organe. La splénectomie diminue la résistance des animaux à l'intoxication oxycarbonée, en privant l'organisme de sa réserve globulaire. Dans le même ordre d'idées, Ph. Pagniez, F. Coste, A. Escalier ont montré récemment que le chiffre globulaire du sang veineux splénique augmente après constriction de la rate par l'adrénaline.

D'autre part, les mécanismes compensateurs qui interviennent pour maintenir ou améliorer la circulation peuvent être considérés, au même titre que dans l'anémie, comme des facteurs indirects de compensation provisoire, permettant d'attendre la réparation définitive, qui est due à la formation de nouvelles hématies par la moelle osseuse et demande un certain temps (une semaine pour une saignée de 1 o/o du poids du corps d'après Malassez).

B. — ***La compensation du déficit de la masse sanguine.*** — Elle a pour effet de conserver à sa valeur normale, ou presque normale, l'irrigation des tissus et d'aider indirectement à la compensation du déficit globulaire. Elle s'effectue à l'aide de deux réactions qui prennent naissance simultanément et associent leurs effets pour maintenir et rétablir l'équilibre circulatoire : 1° la réaction neuro-vasculaire de constriction qui assure immédiatement l'adaptation du système vasculaire à la quantité de sang ; 2° la résorption de la lymphe interstitielle qui intervient ensuite pour rétablir la masse sanguine.

A. — La réaction vasculaire. — De même que les échanges respiratoires diminuent seulement à partir d'un certain seuil, correspondant à une perte de sang de 1,5 à 2 o/o du poids du corps, de même la pression artérielle ne baisse pas proportionnellement à la quantité de sang perdu.

(1) Barcroft. *Lancet*, 1925, 1, 319.

Après de petites saignées, la pression peut même être augmentée (Nawrocki, Gatzuck). Worm Müller a montré que chez le chien la pression se maintient tant que la perte sanguine, faite graduellement, n'atteint pas 1 à 1,5 o o du poids du corps. De 1,5 à 2,5, elle diminue proportionnellement au sang perdu, mais elle remonte assez vite à son niveau initial. De nombreux auteurs (Arloing, Hoche, L. Fredericq, Ambard, etc.) ont confirmé ces données. Chez l'homme normal une saignée de 500 centimètres cubes abaisse peu ou pas la pression.

Le maintien instantané de la pression, et le retour rapide de celle-ci à son niveau initial, sont les meilleurs signes d'une hémorragie bien compensée (1). Dans ces conditions en effet l'irrigation du cœur et des centres nerveux reste bien assurée.

La régulation post-hémorragique de la pression artérielle a pour facteur principal une action nerveuse.

Après section de la moelle, la pression baisse en proportion de la saignée et ne remonte pas (Worm Müller). Les expériences de Pavlow ont montré que la régulation s'effectue par mode réflexe, réflexe dont la voie sensitive est celle des vagues. Après vagotomie, en effet, une saignée de 1,5 o/o du poids du corps (qui chez le chien normal ne provoque qu'une baisse légère et fugace de la pression) entraîne une hypotension plus forte et plus durable. Les récentes recherches de McDowall ont précisé le mécanisme du reflexe vago-presseur. Des impulsions excitant le centre vaso-moteur prennent naissance *a vacuo*, toutes les fois que la pression du sang dans les grosses veines qui débouchent dans l'oreillette droite est diminuée, or l'hémorragie, même modérée, diminue notablement la pression veineuse.

Le réflexe vago-presseur suffit à assurer le maintien de la pression artérielle, mais on doit se demander si, en même temps, le centre ne serait pas excité directement, par diminution de la circulation bulbo-encéphalique. Il ne semble pas en être ainsi. Les expériences de Gaertner et Wagner, Roy et Sherrington, Bayliss et Hill ont en effet montré la dépendance qui existe entre la circulation cérébrale et la pression artérielle. Ce n'est que dans le cas où l'hémorragie modérée, mais rapide, entraîne temporairement une chute de la pression, que l'excitation anémique du centre vaso-moteur peut jouer un rôle, et associer son effet hypertenseur à celui de l'excitation du centre adrénalino-sécréteur, qui, d'après Tournade, prend naissance en même temps et par le même mécanisme.

La réaction neuro-vasculaire de constriction paraît porter en premier lieu sur les organes abdominaux. D'après Meek et Eyster, la vasoconstriction périphérique, reconnue par la diminution du calibre des vaisseaux de l'oreille, ne se produit chez le chien que lorsque la perte sanguine atteint 2 o/o environ du poids du corps.

La réaction neuro-vasculaire protège non seulement les centres nerveux mais aussi le cœur.

(1) Delaunay H. *Lyon chirurgical*, t. XV, p. 293, mars-avril 1918.

Il existe, en effet, pour le cœur, comme pour la pression et les échanges, une marge de sécurité vis-à-vis de l'hémorragie.

Lorsque l'hémorragie est modérée, le fonctionnement du cœur reste normal. On ne constate ni accélération ou ralentissement, ni diminution de sa réplétion ou de son évacuation. S'il existe quelques troubles, ils sont passagers.

Les recherches de Johansson et Tigerstedt, de Wiggers, de Meek et Eyster, de R. Burton-Opitz (1) ont bien mis en évidence que le cœur se remplit bien et ne s'accélère pas, lorsque la perte de sang ne dépasse pas 1 à 2 o/o du poids du corps.

B. — La reformation de la masse sanguine. — V. Regéczy a attribué le maintien de la pression artérielle à la résorption des liquides intercellulaires et de la lymphe, qui se produit après hémorragie. Cette réaction joue un rôle important, mais elle ne peut expliquer le maintien rapide de la pression. Elle permet seulement de comprendre comment s'atténue peu à peu et disparaît la vaso-constriction. Il est évident en effet que le centre vaso-moteur récupère son tonus initial dès que la masse sanguine est reconstituée.

La résorption des liquides plasmatiques, dont dépend la reformation de la masse sanguine, est assez lente. C'est ainsi qu'après une hémorragie de 206 centimètres cubes, la quantité de lymphe résorbée après une heure est seulement de 23 centimètres cubes, d'après Scott. On sait d'autre part que, lorsque la perte de sang est abondante, la dilution du sang par afflux de la lymphe dure plusieurs jours.

Le drainage post-hémorragique des liquides intercellulaires entraîne une déshydratation des tissus qui se traduit par la sensation de soif. D'après A. Lemierre et E. Bernard *(Thèse E. Bernard Paris*, 1925*)* cette sensation n'est pas ressentie chez les malades porteurs d'œdème, par suite du passage dans le sang des liquides exsudés.

La légère dilution du sang, consécutive à l'hémorragie, se traduit par une légère diminution du nombre des hématies, par unité de volume, et des protéiques du sérum. Elle n'est pas sans intérêt au point de vue physiopathologique. Le sang dilué, moins visqueux, circule plus facilement ; le cœur est soulagé et la diurèse augmente. On peut s'expliquer ainsi, dans une certaine mesure, l'action antitoxique de la saignée dans diverses maladies, en particulier dans l'urémie.

Le mécanisme du passage dans le sang des liquides interstitiels a été l'objet de nombreuses recherches. Magendie a depuis longtemps signalé qu'après hémorragie, la vitesse d'absorption des solutions injectées dans le tissu conjonctif ou les séreuses est augmentée. Hoche a signalé une augmentation de la vitesse de la circulation lymphatique, mais le fait a été contesté. On a vu en effet que la masse sanguine se reforme après ligature du canal thoracique et extirpation de l'intestin. La conception la plus

(1) *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, t. LXXVIII, 1922.

satisfaisante, est celle qui a été avancée par Starling. Elle est basée sur le fait que la pression osmotique du plasma sanguin, riche en protéiques, est supérieure à celle des liquides interstitiels.

A l'état normal il existe au niveau des capillaires un équilibre entre la transsudation et la résorption des liquides. La transsudation est sous la dépendance de la pression du sang dans les capillaires ; la résorption est réglée par la différence entre la pression osmotique du plasma et celle des liquides tissulaires. Après hémorragie, la baisse de pression du sang dans les capillaires rompt l'équilibre en faveur de la résorption. Le volume du sang augmente aux dépens des liquides lacunaires.

La reformation de la masse sanguine n'est elle-même qu'une réaction compensatrice provisoire. La reconstitution du sang se fait ensuite. Elle est rapide lorsque la perte sanguine est modérée et se produit dans un organisme normal. Son étude sera faite à propos des hémorragies graves, dans le chapitre « Processus de réparation ».

II

HÉMORRAGIES COMPENSATRICES

L'hémorragie peut être considérée comme compensatrice lorsqu'elle améliore immédiatement la nutrition cellulaire, sans la troubler tardivement par l'anémie qu'elle provoque.

L'observation clinique a montré depuis longtemps que dans certaines maladies, des hémorragies spontanées ou provoquées produisent de bons effets. Les indications de la saignée ont été bien précisées par Hayem. Elle est indiquée dans les cas où la vie est mise en danger immédiat, soit par trouble de la circulation, soit par certaines toxémies. Elle agit comme si elle déclanchait un ressort. « Quoique le mécanisme de son action nous échappe, dit Hayem, peut-être faut-il faire la part du réveil de l'activité cellulaire, soit par l'arrivée plus active de sang, car la saignée augmente la vitesse du cours du sang, soit par une décharge de produits qui paralysaient le protoplasma cellulaire » (1).

Dans l'œdème aigu du poumon les résultats sont excellents. L'ouverture de la veine fait rapidement disparaître les phénomènes asphyxiques, en même temps que l'équilibre circulatoire se rétablit. Au début de l'asystolie, alors que le cœur est encore vigoureux, l'abaissement de la charge intravasculaire par une émission sanguine diminue le travail du cœur et rend plus efficace l'action des tonicardiaques (Peter, Huchard).

D'après E. Bernard les symptômes qui traduisent la stase sanguine

(1) *XIIIe Congrès international de Médecine*, Paris, 1900.

(hypertension veineuse avec dyspnée, cyanose, oligurie, œdèmes) conditionnent les indications de la saignée, plus que les affections elles-mêmes. La saignée augmente la diurèse chez certains asystoliques en drainant les liquides d'œdème, et en améliorant la circulation qui devient plus rapide. Sans influence sur l'azotémie, inutile et parfois nuisible dans l'hypertension permanente et l'hémorragie cérébrale, elle est au contraire très active sur les hypertensions paroxystiques (dyspnée, accès convulsifs). Le plus souvent, elle a un effet nul ou très faible sur la tension artérielle ; par contre elle abaisse toujours la pression dans les veines.

Chirié (1907) a préconisé la saignée copieuse (1.000 à 1.500 grammes) dans le traitement des accès éclamptiques.

En clinique la perte sanguine peut donc avoir d'heureux effets, mais il ne faut pas perdre de vue que la reconstitution du sang nécessite de la part de l'organisme, en particulier du foie et de la moelle osseuse, un travail considérable. Aussi ses indications sont-elles restreintes. La saignée déplétive garde ses indications, mais la saignée dépurative est beaucoup plus discutable. Lorsque la substance toxique est d'origine endogène elle se renouvelle constamment, de telle sorte que, vu la minime quantité soustraite avec le sang, il ne peut se produire aucune action vraiment antitoxique, si ce n'est indirectement par la dilution du sang. Tel est le cas par exemple pour l'urémie. Si, dans l'urémie convulsive, la saignée donne immédiatement de bons résultats, c'est en jugulant la crise hypertensive, et en produisant une action déplétive sur l'œdème aigu cérébral (E. Bernard). Lorsque la substance toxique est d'origine exogène (empoisonnements alimentaires par exemple) la saignée peut être utile pour parer immédiatement à une toxémie mortelle, à condition d'être abondante et d'être suivie de transfusion de sang, afin d'éviter à l'organisme l'effort de réparation du sang dont il n'est pas capable.

III

HÉMORRAGIES GRAVES

I. — DONNÉES EXPÉRIMENTALES SUR LA PERTE LIMITE DE SANG

Il se dégage de l'étude qui vient d'être faite que, chez le chien, l'hémorragie est aisément et rapidement compensée lorsque la perte sanguine ne dépasse pas 1,5 à 2 o/o du poids du corps. Si nous fixons d'autre part la perte sanguine maxima, juste compatible avec la survie définitive, il sera possible de délimiter une zone pour laquelle la compensation, d'abord facile, deviendra de plus en plus lente et pénible.

D'après Hayem (1) les chiens bien portants et alimentés succombent rarement avant d'avoir perdu 5 o/o au moins du poids du corps. D'après L. Fredericq (2) la saignée devient dangereuse lorsqu'elle est comprise entre 2,3 o/o et 4,5 à 5 o/o. Il signale la chute considérable de la pression, l'accélération du rythme cardiaque etc. La saignée est mortelle lorsqu'elle dépasse 4,5 à 5 o/o du poids du corps. Henderson et Haggard ont récemment déterminé, à l'aide de petites saignées répétées pendant 2 heures, ce qu'ils appellent l'hémorragie standard, c'est-à-dire une hémorragie limite pour laquelle les chances de survie et de mort de l'animal (chien) sont sensiblement égales, l'animal étant abandonné à lui-même. Il est nécessaire pour obtenir cette hémorragie limite de retirer du sang en quantité suffisante pour faire baisser la pression artérielle à 2,8 centimètres Hg environ. Le rapport pour 100 de la perte sanguine au poids du corps des chiens qui n'ont pas survécu a varié entre 4,5 et 5,5 (sauf un cas : 3,8) alors que le même rapport pour les chiens qui ont survécu était compris entre 2,4 et 4,5 (sauf un cas : 5,5).

L'évaluation de la perte sanguine pour 100 du poids du corps présente des inconvénients, en ce sens qu'elle ne renseigne pas directement sur la quantité de sang qui reste dans le système vasculaire. Pour connaître la quantité nécessaire et suffisante permettant la survie définitive, on a cherché depuis longtemps à évaluer la perte sanguine par rapport à la masse totale de sang, après avoir établi le rapport qui existe entre cette masse sanguine et le poids total de l'animal. Mais les résultats ainsi obtenus ne sont pas satisfaisants, car, en dehors de variations individuelles, ils divergent suivant les méthodes utilisées par les auteurs. Voici à ce sujet quelques données.

A l'aide de la méthode de Welcker modifiée (saignée aussi totale que possible suivie de lavage de l'organisme) Ch. Richet a trouvé que chez le chien le rapport de la masse sanguine totale au poids du corps est d'environ 1/13, soit 7,7 o/o du poids du corps. Il a noté de fortes variations individuelles, ainsi que des variations avec la taille. La masse sanguine des gros chiens est relativement plus faible, soit environ 1/15 ou 6,6 o/o.

La méthode de Gréhant à l'oxyde de carbone a donné des résultats plus forts : 8,2 o/o.

Chez 32 chiens normaux, Whipple utilisant la méthode des colorants injectés dans les veines (rouge vital) a trouvé que la masse sanguine pour 100 du poids varie de 8,9 à 12,1 ; il a donné comme moyenne 10,0.

La masse sanguine, d'autre part, est variable suivant l'espèce animale. Meek et Gasser l'ont déterminée chez le chien, le chat et le lapin, à l'aide d'injection intraveineuse d'une solution de gomme acacia (4 centimètres cubes par kilo d'animal) suivie de détermination 10 minutes plus tard par pesée de la quantité de gomme contenue dans un volume connu de sang.

(1) *Leçons sur les modifications du sang*, etc., Paris, Masson, 1882.
(2) Travaux du Laboratoire, t. I, 1886.

D'après ces auteurs, le rapport de la masse sanguine au poids total est égal à 9,72 o/o pour le chien, à 5,50 o/o pour le chat, à 5,44 o/o pour le lapin. Une des causes de la résistance moins grande du lapin aux hémorragies paraît être sa masse sanguine relativement faible.

Chez l'homme les résultats obtenus ne concordent pas mieux. D'après Haldane et Smith, qui ont utilisé la méthode à l'oxyde de carbone, le rapport du sang total au poids total est d'environ 1/16 soit 6 o/o. Keith et ses collaborateurs, à l'aide de la méthode du rouge vital, ont trouvé des chiffres plus forts, 8,2 o/o chiffre minimum, 10,4 o/o chiffre maximum et 8,8 o/o chiffre moyen.

Si l'on accepte ce dernier chiffre, un homme de 70 kilos aurait environ 6 litres de sang.

Si d'autre part on admet que la perte sanguine limite compatible avec la survie est pour l'homme comme pour le chien d'environ 4,5 o/o du poids du corps, il s'ensuit que l'homme peut survivre après une hémorragie de 3 litres, qui correspond à 51 o/o de sa masse sanguine totale.

Bayliss a fixé la perte sanguine maxima compatible avec la survie à 50 o/o environ du sang total.

Ch. Richet, P. Brodin et Fr. Saint-Girons (1) ont donné pour le chien un chiffre supérieur (70 o/o).

D'après E. Zunz et P. Govaerts (2), pour réaliser chez le chien un collapsus post-hémorragique qui se termine en quelques heures par la mort, on doit prélever dans 71,67 o/o des cas 45 à 65 o/o du volume sanguin calculé d'après la méthode de Ch. Richet ; dans 10 o/o des cas 35 à 45 o/o de sang seulement ; enfin dans 18,33 o/o des cas la saignée doit dépasser 65 o/o de la masse sanguine.

Il existe donc de fortes variations individuelles à l'état normal. En outre, de nombreux facteurs peuvent intervenir pour diminuer la résistance : l'inanition, l'âge, etc. Les conditions dans lesquelles se produit l'hémorragie ne sont pas sans importance. Dans une certaine mesure, pour une même perte de sang, les hémorragies internes paraissent moins graves que les hémorragies externes, peut-être à cause de la résorption du plasma ou du sérum. Par contre les hémorragies rapides peuvent entraîner la mort avant d'atteindre le seuil mortel, à la suite le plus souvent d'une syncope.

En pathologie, la relation qui existe entre la quantité de sang perdu et la survie est encore plus variable. De nombreux facteurs tels que l'infection, l'intoxication, l'anémie, l'hypotension, etc., abaissent plus ou moins le seuil de la perte sanguine compatible avec la survie. Comme ces facteurs sont les mêmes que ceux qui créent l'hémorragie non compensée leur étude sera faite plus tard.

(1) *C. R. Acad. Sciences*, t. CLXVI, 1918, et *Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, t. XVIII, 1919.

(2) *Arch. int. Physiol.*, t XVII, 1921.

II. — LA PERTE GLOBULAIRE ET LA PERTE DE PLASMA. LEUR IMPORTANCE RESPECTIVE COMME FACTEUR CRITIQUE DES HÉMORRAGIES.

A l'hématocrite, le sang est formé d'un égal volume d'éléments figurés et de plasma. D'après Whipple le volume de sang pour 100 grammes de chien est de 9,2 centimètres cubes, se décomposant en 4,8 centimètres cubes de plasma, 4,25 centimètres cubes d'hématies, et 0,2 centimètre cube de leucocytes. Volumétriquement la perte de plasma est aussi importante que celle des hématies.

Bien des recherches ont été faites pour déterminer le rôle joué par la perte globulaire et par celle du plasma dans la genèse des accidents post-hémorragiques. Tour à tour, on a incriminé, comme seul facteur critique, ou comme facteur critique principal, soit le déficit globulaire, soit le déficit de plasma. Il semble qu'il y ait place pour une opinion éclectique, mais il n'en est pas moins exact que cette question très controversée est délicate. Il est inutile d'insister sur son intérêt pratique. Si le déficit globulaire est le seul facteur critique essentiel, la transfusion de sang s'impose pour remplacer le sang perdu. Si au contraire la perte de plasma est importante, les sérums artificiels pourront donner de bons résultats.

On peut avoir à ce sujet des renseignements, soit indirectement, par l'étude du minimum d'hématies compatible avec la survie, soit directement, par l'étude de la capacité de restauration du plasma ou du sérum sanguin, injecté après hémorragie.

a) Le minimum globulaire compatible avec la survie. — Vu le rôle fondamental du globule rouge dans le transport non seulement de l'oxygène, mais aussi de l'acide carbonique, vu d'autre part le rôle de l'hémoglobine comme réserve de base, il est évident que chez les homéothermes il existe un chiffre minimum de globules, par unité de volume, au-dessous duquel la vie n'est plus possible, et au niveau duquel la vie est en danger.

Quel est ce minimum et comment l'évaluer ?

Dans les anémies graves, à évolution lente, la numération globulaire accuse des chiffres fort bas, qui peuvent atteindre d'après Jolly 500.000, soit dix fois moins qu'à l'état normal. La vie serait donc encore possible avec 10 o/o de globules, mais ce calcul n'est pas exact, car dans les anémies graves la masse sanguine est augmentée (Lorrain Smith) et la circulation accélérée (Morawitz, Grafe).

Si, tenant compte de ces facteurs, on fixe grossièrement à 1 million le minimum globulaire, soit 20 o/o, il s'ensuit qu'une hémorragie infé-

rieure à 80 o/o du sang total ne serait pas mortelle par le déficit globulaire qu'elle entraîne.

La numération globulaire faite dans les heures qui suivent une hémorragie abondante ne concorde pas. Hayem a fait à ce sujet sur le chien une série de recherches. Il faut, dit-il, des hémorragies extrêmement abondantes et multipliées pour produire un abaissement considérable des globules. On parvient difficilement à se rapprocher de 2 millions sans tuer l'animal.

Des observations de Depage et Govaertz, de Picqué, Lacoste et Lartigaut, faites pendant la guerre sur les blessés des membres ayant perdu beaucoup de sang, il ressort que l'abaissement du chiffre globulaire, au-dessous de 4 millions, dans les 6 à 8 heures, doit être considéré comme le signe d'une grosse hémorragie, nécessitant la transfusion du sang.

De l'examen comparé de ces faits, il paraît difficile de tirer une conclusion en ce qui concerne le minimum globulaire. Toutefois la divergence de ces données peut s'expliquer à condition de tenir compte non seulement du nombre des hématies mais aussi de la valeur fonctionnelle.

Dans l'anémie chronique, l'abaissement considérable du chiffre des hématies est en quelque sorte compensé par l'accroissement de la masse sanguine, et surtout par l'accélération de la circulation, qui augmente la valeur fonctionnelle de l'hématie. Il en est tout autrement dans les heures qui suivent une hémorragie abondante.

Par suite du ralentissement de la circulation, la valeur fonctionnelle du globule est diminuée. Elle restera basse tant que durera l'hypotension artérielle, c'est-à-dire tant que la masse sanguine ne sera pas reformée. Il existe donc un cercle vicieux dont les effets s'aggravent au fur et à mesure que la perte sanguine s'accroît. Au déficit globulaire quantitatif s'ajoute le déficit globulaire qualitatif ou fonctionnel.

A l'appui de cette opinion voici quelques faits.

Dans le choc sans hémorragie mais avec hypotension, malgré la présence dans le système vasculaire d'une quantité normale d'hématies, les échanges respiratoires sont très diminués (Aub, de Waele) ; ils ne se relèvent que si la pression remonte.

De même, après hémorragie, les échanges respiratoires baissent lorsque la tension artérielle est basse. Ils augmentent lorsque la tension se relève spontanément, ou sous l'action de l'injection de solutions artificielles.

En résumé s'il est possible de fixer très approximativement à 20 o/o le minimum globulaire indispensable à la survie, il doit être bien entendu que ce chiffre n'a de valeur que si la circulation est normale ou accélérée.

En outre il est nécessaire de remarquer qu'un déficit globulaire aussi intense rend instable la vie de l'anémique grave. Celui-ci doit observer un repos complet au lit. Malgré la mise en œuvre de toutes ses réactions d'adaptation, qui ont pu se produire avec le temps, toute cause qui augmente ses échanges (refroidissement, agitation, douleur) ou ralentit sa circulation prend une gravité exceptionnelle. On peut s'expliquer ainsi

que l'état d'anémie grave ne puisse être constaté après hémorragie, que chez des malades qui ont des hémorragies faibles et répétées.

Dans les grandes hémorragies le minimum globulaire de 20 o/o est insuffisant. Aussi certains auteurs l'ont-ils fixé a un chiffre plus élevé, 50 o/o d'après Bayliss.

b) ***La perte de plasma.*** — Elle joue un rôle important dans la genèse des accidents post-hémorragiques. En effet, le collapsus circulatoire, qui diminue la valeur fonctionnelle des hématies, est fonction dans une grande mesure de la perte de plasma. A l'appui de cette opinion on peut citer un certain nombre de faits.

Dans le choc toxique, en particulier dans le choc par injection d'histamine étudié par Dale, prennent naissance des troubles circulatoires graves (hypotension artérielle avec vaso-dilatation capillaire), qui s'accompagnent d'une forte concentration du sang capillaire, dont la polyglobulie est le témoin. Polyglobulie et hypotension s'expliquent par la perte du plasma qui filtre à travers les capillaires, dont la perméabilité est augmentée. Dans ces conditions le métabolisme basal s'abaisse considérablement et la mort est fatale. A cause de la perte de plasma la transfusion de sang est souvent inefficace.

Toutes choses égales, pour une même perte de sang, les hémorragies internes paraissent moins graves que les hémorragies externes, à la suite, vraisemblablement, de la résorption du sérum ou du plasma, et plus tard de la réutilisation des déchets provenant des hématies extravasées.

Après une hémorragie abondante, la transfusion de plasma ou de sérum est capable d'assurer la survie définitive, à condition qu'il reste dans le système vasculaire une quantité minima d'hématie. V. Ott a pu soustraire à quatre chiens 50, 70, 75 et 93 o/o de sang et obtenir la survie définitive en remplaçant le sang perdu par du sérum de cheval. Ch. Richet a conclu de l'ensemble de ses recherches, faites sur 75 chiens, que lorsque la perte sanguine dépasse 70 o/o, seuls peuvent survivre les animaux qui ont été transfusés avec du sérum, du plasma ou du sang.

Les recherches de Morawitz sont intéressantes en ce sens qu'elles permettent de préciser le rôle utile de certains éléments du plasma. Cherchant à déterminer l'origine des protéiques du sérum sanguin, Morawitz a saigné à blanc, plusieurs fois, des chiens, auxquels il réinjectait aussitôt les globules rouges soustraits, mis en suspension dans un volume égal au sang perdu de liquide de Locke. Opérés ainsi, les animaux meurent souvent, mais ils survivent si l'on ajoute au liquide de Locke de la gomme arabique dans la proportion de 3 grammes pour 100 centimètres cubes. La gomme agirait en donnant au liquide une certaine viscosité. Whipple a confirmé que l'addition de gomme à la solution artificielle permet de pousser plus loin la « plasma déplétion ». La gomme est une substance colloïdale qui a les mêmes propriétés que les protéiques du sérum. Il semble que la gomme injectée puisse provisoirement remplacer

dans leurs fonctions les séro-protéines, dont la reformation est lente, et qui jouent à l'état normal un rôle important dans le maintien de la pression artérielle (H. Delaunay). D'après Zunz et Govaertz les chiens qui résistent le moins à la saignée sont ceux dont le sérum contient la plus petite quantité de protéines.

La perte des séro-protéines n'est donc pas sans gravité.

En est-il de même pour les autres constituants du plasma?

L'eau et les sels sont aisément remplaçables. En ce qui concerne les sécrétions internes, la perte qu'entraîne l'hémorragie même abondante paraît négligeable. Si l'on considère, en effet, qu'une hémorragie d'un litre ne prive l'organisme que d'un gramme de glucose, il est certain que cette spoliation est facilement réparable. Il en est de même pour les autres produits de sécrétion interne (adrénaline, etc.), qui n'existent dans le sang qu'à l'état de traces.

En résumé, la perte de plasma est grave surtout par son action mécanique hypotensive. Inversement, les bons effets de la transfusion de plasma ou de sérum ont pour cause l'amélioration de la circulation, qui permet une meilleure utilisation des hématies.

III. — LE REMPLACEMENT DU SANG PERDU

Les premiers auteurs qui se sont occupés de la question, en particulier Oré, ont préconisé la transfusion de sang. A la suite des recherches de Jolyet et Laffont (1879), de Kronecker et Sander, de Hayem, qui ont montré que des animaux saignés à blanc peuvent survivre à condition de leur injecter de l'eau salée dans les veines, on admit avec Goltz que la mort par hémorragie n'est pas due à l'anémie globulaire, mais à l'impossibilité mécanique de la circulation. Après hémorragie même très grave, il resterait toujours assez de globules pour assurer la survie, à condition que la circulation soit rétablie par des injections salines (Delbet). En clinique l'injection intraveineuse de ces solutions fut considérée comme une ressource de haute valeur, capable de remplacer la transfusion (Simon, Lejars).

Sans nier les effets souvent remarquables de ces injections, il n'en est pas moins certain que sous cette forme une telle opinion n'est pas soutenable.

Hayem avait déjà reconnu en 1882, par l'expérience, que la capacité de restauration définitive d'un animal hémorragié à l'aide d'injections salines est limitée. Lorsque les animaux sont saignés « jusqu'à ce qu'ils entrent dans la période des grandes convulsions qui précèdent la mort », le sérum artificiel ne provoque qu'un rétablissement passager, alors que

la transfusion de sang complet amène à coup sûr un rétablissement durable et définitif de l'animal.

Les recherches de Hédon (1902), arrivent à une conclusion analogue par une voie différente. Si l'on soustrait à un animal une quantité de sang assez grande pour qu'une injection de sérum physiologique soit impuissante à le ranimer, on réussit à le sauver à condition d'ajouter au liquide une certaine proportion de globules rouges d'un animal de la même espèce isolés par centrifugation et lavés.

D'après Crile, les injections salines sont bien inférieures à la transfusion, parce qu'elles sont incapables, lorsque l'hémorragie est abondante ou lorsqu'elle a duré un certain temps, de relever et de maintenir la pression artérielle. David et Curtiss ont conclu de leurs recherches faites sur une série de 41 chiens, les uns traités par injection de solutions salines, les autres par la transfusion, que la transfusion seule assure régulièrement la survie définitive. L'amélioration consécutive aux injections salines n'est souvent que momentanée.

Les recherches plus récentes de Ch. Richet, de Henderson et Haggard ont, elles aussi, démontré la supériorité de la transfusion. D'après Ch. Richet, la solution artificielle qui donne les meilleurs résultats est la solution salée et sucrée, contenant par litre 7 grammes de chlorure de sodium et 5 grammes de glucose.

L'expérience des chirurgiens a entièrement confirmé pendant la guerre ces données d'ordre expérimental (Jeanbrau, Picqué, Lacoste et Lartigaut, Guyot et Jeanneney). Il arrive souvent que seule la transfusion du sang est capable de sauver le blessé hémorragique.

La supériorité de la transfusion du sang, pour remplacer le sang perdu après une hémorragie abondante est bien démontrée par l'expérimentation comme par la clinique. On connaît aussi une des raisons de l'inefficacité des solutions salines. Incapables de relever définitivement la tension artérielle, elles n'assurent qu'une survie temporaire.

En 1916 Bayliss, pour parer à l'insuffisance des solutions salines, et non pour remplacer la transfusion, a recommandé la solution gomme-sel, qui est obtenue en ajoutant à la solution salée physiologique de la gomme arabique dans la proportion de 6 o/o.

Au point de vue physique, la solution salée et gommée a des propriétés voisines de celles du plasma. Sa pression osmotique est égale à celle des colloïdes du sang, de telle sorte qu'elle ne diffuse pas comme les solutions minérales à travers les parois des capillaires. Elle reste dans le système vasculaire et rétablit bien la masse sanguine. Sa viscosité enfin facilite la hausse de la pression artérielle, qui se maintient d'une façon durable.

Ces données expérimentales ont été confirmées (H. Delaunay, Erlanger et Gasser, etc.), mais une vive controverse, qui n'est pas terminée, s'est engagée au sujet de la valeur pratique des injections de cette solution dans le traitement des hémorragies graves.

Alors que certains auteurs affirment que le sérum gommé est capable

de remplacer la transfusion du sang (Barthelémy), d'autres, au contraire, trouvent à son emploi des contre-indications formelles. Entre ces deux opinions extrêmes il y a peut-être place pour une opinion intermédiaire plus conforme à la réalité.

Expérimentalement, après une hémorragie abondante, l'injection intravasculaire du liquide salé et gommé, faite lentement, a des effets remarquables. La masse sanguine étant reconstituée peu à peu, la pression artérielle s'élève, la circulation s'améliore ainsi que la nutrition cellulaire (Gesell), la respiration est plus calme (Gesell, Henderson et Haggard), l'oxygène consommé augmente (Doi), ainsi que la réserve alcaline du sang (Henderson et Haggard). Malgré cette restauration excellente, il arrive cependant que les animaux fortement saignés meurent tardivement, dans les 24 à 48 heures qui suivent.

La capacité de restauration du sérum gommé est en effet inférieure à celle du sang.

Il est évident que lorsque l'hémorragie est telle que le minimum globulaire compatible avec la survie n'est pas assuré, l'injection de sérum gommé, ou même de plasma, ne peut être efficace. Bayliss, qui a évalué à 50 o/o seulement le nombre de globules indispensables à la survie après hémorragie, estime que la solution gomme-sel est efficace pour toute perte de sang qui ne dépasse pas la moitié du sang total. Barthelémy a signalé des cas de survie définitive chez des chiens qui avaient perdu 70 o/o de sang et avaient été traités par injection intraveineuse de sérum gommé. D'après R. Ueki (1924) un animal meurt lorsqu'il a perdu 50 o/o de son sang. Si l'on utilise la solution gommée il survit pour une perte sanguine allant jusqu'à 70 o/o.

Ch. Richet n'a pas obtenu des résultats aussi favorables. A haute dose le sérum gommé serait toxique. Il rétablit bien la masse sanguine mais la survie définitive ne serait pas mieux assurée qu'avec les solutions salines, en particulier la solution glucose-sel.

Une opinion analogue a été émise par Henderson et Haggard, mais Bayliss a fait remarquer que la conclusion que ces auteurs ont tirée de leurs expériences n'est pas exacte, car les chiens traités avec le liquide gommé et bicarbonaté ont survécu à des hémorragies relativement plus fortes (5,1 o/o du poids du corps) que ceux qui n'avaient reçu aucune injection (3,7 o/o du poids du corps).

Bien d'autres critiques ont été faites qui tendent à rayer le sérum gommé du cadre des médicaments.

On lui a reproché l'arrêt de la sécrétion urinaire, l'agglutination des hématies (Kruse). Certains échantillons de gomme arabique seraient toxiques.

Ces critiques ont été examinées avec soin par Bayliss (1), qui reste convaincu que les solutions salées et gommées, à condition d'être bien

(1) W.-M. Bayliss. Acacia for transfusion. *J. Amer. Med. Assoc.*, t. LXXVIII, n° 24, p. 1885, 1922.

préparées et utilisées convenablement, sont une ressource thérapeutique supérieure aux solutions salines, et inférieure à la transfusion du sang, vu le minimum globulaire indispensable à la survie.

La solution gomme-sel a été utilisée en clinique. Destelle dans sa thèse (Bordeaux, 1922) a rapporté un certain nombre d'observations intéressantes, et précisé les conditions de l'emploi de la solution. Pendant la guerre des résultats encourageants ont été obtenus dans l'armée britannique (Bayliss).

Quoique la question ait beaucoup perdu de son intérêt depuis le jour où la transfusion du sang est devenue facile, grâce à l'emploi du citrate de soude (A. Hustin, Agote, Lewisohn, Jeanbrau et Hédon), son étude mérite néanmoins d'être poursuivie, car entre l'hémorragie fatale si la transfusion n'est pas faite et l'hémorragie qui guérit spontanément, il y a place pour des pertes sanguines qui, à défaut de la transfusion, peuvent bénéficier de l'injection d'un sérum artificiel amélioré.

IV. — LES SIGNES DE GRAVITÉ DES HÉMORRAGIES

Les signes cliniques de l'hémorragie grave chez l'homme sont bien connus. « Ce sont, dit Sanson (1), la décoloration de la peau et des muqueuses, le refroidissement général, l'apparition d'une sueur froide et visqueuse surtout au front, les nausées, les vomissements, l'irrégularité des mouvements respiratoires qui deviennent alternativement petits et précipités, ou rares et profonds, l'accélération du pouls, qui perd peu à peu sa force et sa résistance, tout en augmentant de fréquence, à mesure que la perte sanguine devient plus considérable, son irrégularité et son intermittence, le tumulte des battements du cœur, les vertiges, les tintements d'oreille, les lipothymies, les syncopes, les mouvements convulsifs, quelquefois le coma ou le délire et enfin la mort ». Malgré sa faiblesse extrême, le blessé est souvent agité, il a froid, réclame de l'air. Il demande à boire, mais vomit souvent ce qu'il absorbe. La dilatation de la pupille, le relâchement des sphincters sont des signes qui annoncent la mort.

Ces signes cliniques sont précieux, mais, sauf dans les cas extrêmes, ils ne se suffisent pas à eux-mêmes. Aussi a-t-on cherché à y associer d'autres données plus précises, tirées de l'étude du sang, de la circulation et de la respiration.

Sang. — D'après Ch. Richet, P. Brodin et F. Saint-Girons, l'abaissement de la densité du sang est en rapport avec la quantité de sang perdu. Le pronostic est très sombre lorsque la densité s'abaisse à 1.048, car dans ces conditions la masse sanguine est très insuffisante.

D'après Depage et Govaerts, chez les blessés des membres, en bon état

(1) L.-J. Sanson. *Des hémorragies traumatiques*, Paris, 1836.

avant le traumatisme, le meilleur signe d'une hémorragie qui par son abondance est très grave est donné par la numération globulaire. Ainsi une hypoglobulie correspondant à 4 millions, constatée dans les 6 à 8 heures après la blessure, est une indication formelle pour la transfusion de sang. Les observations de Picqué, Lacoste et Lartigaut faites pendant la guerre dans les mêmes conditions ont montré que ce critère hématologique, souvent exact, ne se vérifie pas toujours, car des blessés hémorragiques dont le chiffre globulaire était resté normal ont pu bénéficier de la transfusion.

La chute de la réserve alcaline du sang est d'autant plus marquée que l'hémorragie est plus abondante (Henderson et Haggard), mais elle se manifeste aussi dans le choc sans hémorragie (Zunz et Govaertz, Cannon) et d'une façon plus générale dans tous les états de ralentissement de la circulation (Dautrebande).

Respiration. — La mesure de la ventilation pulmonaire, c'est-à-dire du volume d'air inspiré par minute, est d'après Henderson et Haggard un excellent indice de la sévérité des hémorragies. La ventilation croît avec l'importance de la perte sanguine et de la chute de la pression du sang ; elle diminue au contraire lorsque l'état s'améliore. La ventilation doit être mesurée exactement, car l'observation de la respiration du malade est insuffisante pour juger de ses variations. La ventilation peut s'accroître de 100 o/o et passer inaperçue aux yeux de l'observateur.

Circulation. — L'étude instrumentale de la circulation donne des renseignements précieux sur l'évolution et le pronostic des hémorragies aiguës, ainsi que sur les indications de la transfusion du sang.

Il est évident, en effet, que l'hémorragie est d'autant plus grave que, sous son action, la circulation générale est plus réduite.

L'étude isolée du pouls est insuffisante. A vrai dire, il s'accélère ou se ralentit suivant que l'état s'aggrave ou s'améliore, mais le critère est peu sensible. Son amplitude n'a aucune signification précise. C'est ainsi que, d'après Maury et Soulé, la disparition du pouls radial ne traduit pas la gravité de l'état hémorragique et ne peut servir d'indice pour la transfusion sanguine.

La mesure de la pression artérielle donne les meilleures indications. Une hypotension marquée et persistante est le signal d'alarme d'une hémorragie grave.

A vrai dire, un chiffre isolé de pression n'a pas grande signification. Après une hémorragie brusque, ou à la suite d'une syncope émotionnelle accompagnant l'hémorragie, la pression peut s'abaisser beaucoup. Si elle revient rapidement à son niveau initial et se maintient, l'hémorragie n'est pas grave. Aussi, l'étude de la tension artérielle doit-elle être faite fréquemment, afin d'établir la courbe de tension, dont l'évolution permet de distinguer les hémorragies, en hémorragies compensées et hémorragies non compensées, et de s'apercevoir si une hémorragie compensée

au début ne devient pas décompensée (H. Delaunay, Picqué, Lacoste et Lartigaut, Guyot et Jeanneney).

Les données sphygmomanométriques, obtenues à l'aide de la méthode auscultatoire, sont importantes, mais celles qui sont fournies par l'oscillomètre de Pachon sont de plus grande valeur. Il suffit en effet d'établir souvent la courbe oscillométrique pour suivre avec une remarquable précision l'évolution de l'hémorragie (H. Delaunay). L'examen comparé des courbes oscillométriques, prises de préférence au bras, permet non seulement par un simple coup d'œil de juger du pronostic mais aussi des

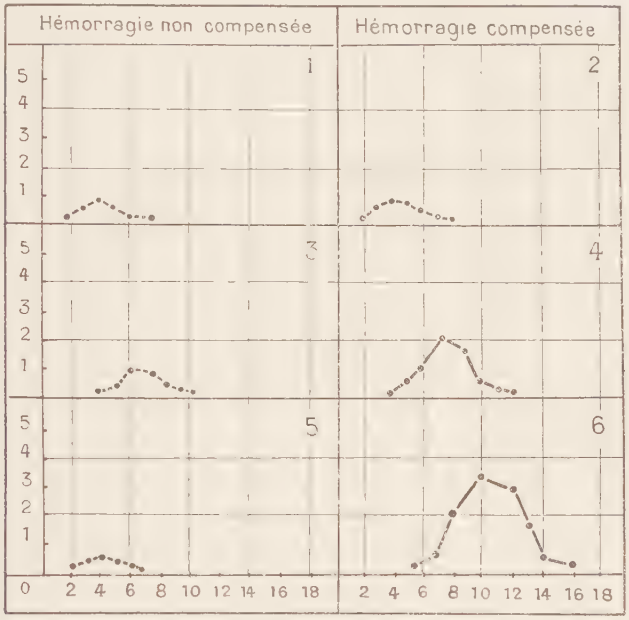

Fig. 1. — Courbes oscillométriques du bras. Nos 1 et 2, avant la transfusion du sang ; nos 3 et 4, deux heures après transfusion ; nos 5 et 6, douze heures après.

effets de la thérapeutique mise en œuvre. Il permet de réserver la transfusion de sang aux blessés qu'elle seule peut sauver (Lartigaut, *Thèse Bordeaux*, 1919). Des renseignements encore plus complets seront fournis par le graphique oscillo-auscultatoire poignet-bras (1).

Les signes de gravité des hémorragies faibles et répétées diffèrent de ceux des hémorragies abondantes. Les symptômes décrits sont très atténués. Le tableau clinique est celui de l'anémie grave bien plus que celui de l'hémorragie aiguë, aussi la numération globulaire et l'examen cytologique du sang donnent-ils des renseignements précieux.

(1) *Journal de Médecine de Bordeaux*, 25 juillet 1919.

V. — LES TROUBLES DE LA NUTRITION ET LES MODIFICATIONS PHYSICO-CHIMIQUES DU SANG

L'hémorragie avec hypotension artérielle est grave parce qu'elle altère la nutrition cellulaire ainsi que la composition physico-chimique du milieu intérieur.

Les expériences de Gesell (1922) ont montré qu'il existe après hémorragie un rapport entre le déficit de l'irrigation des glandes ou des muscles et le déficit de leur fonctionnement. C'est ainsi qu'après saignée la sécrétion sous-maxillaire, provoquée par injection de pilocarpine, est diminuée, ainsi que la réponse du muscle sartorius aux excitations. Il suffit de rétablir l'intensité de l'irrigation, par injection de sérum gommé par exemple, pour obtenir de nouveau des réponses normales.

Les troubles les plus importants sont ceux des échanges gazeux. Les cellules manquent d'oxygène et s'encombrent d'acide carbonique, lorsque la circulation est trop déficiente. Il en résulte une auto-intoxication asphyxique, à laquelle ne peuvent résister certaines cellules nobles, telles que les cellules nerveuses.

Nous avons vu que, lorsque la perte sanguine est inférieure à 2,0 o/o environ du poids du corps, la diminution de la consommation d'oxygène est peu marquée. Une chute brusque apparaît, en même temps que la chute de la pression, lorsque cette perte limite est dépassée.

Déjà en 1876 Jolyet et Regnard avaient signalé qu'un chien de 6 kilogrammes qui a subi une saignée de 250 grammes (3,1 o/o du poids du corps) absorbe environ moitié moins d'oxygène et élimine moitié moins de CO^2 qu'un chien normal. Les recherches de Doi, de Schlomovitz, ont montré le rapport important qui existe entre le ralentissement circulatoire et la chute du métabolisme basal. Chez des chats anesthésiés par l'uréthane, Doi a déterminé, avant et après hémorragie, la quantité d'oxygène absorbé par minute, la pression artérielle, l'évacuation cardiaque, le sang qui traverse le poumon en 1′ (minute volume) et établi que la quantité d'O^2 absorbé baisse en même temps que la pression artérielle et le minute volume. L'injection de solution gommée, qui a pour effet de remonter la pression, augmente le minute-volume ainsi que l'absorption d'O^2.

D'après B. H. Schlomovitz et ses collaborateurs, la chute de l'oxygène absorbé se manifeste lorsque la perte sanguine dépasse 20 o/o environ du sang total ; elle marche de pair avec la crise circulatoire (hypotension, tachycardie) et la crise respiratoire.

Les recherches qui ont été faites sur les gaz du sang montrent de même que la teneur en oxygène du sang veineux baisse rapidement lorsque l'hémorragie dépasse 2 o/o du poids du corps (Mathieu et Urbain, Paul Bert, Vinay, Murlin et Greer, N. Morris).

A vrai dire, l'interprétation qui a été donnée à la diminution des

échanges, considérée comme preuve d'une auto-intoxication asphyxique, ne s'impose pas.

On peut supposer que les cellules absorbent moins d'oxygène parce qu'elles en demandent moins pour leur fonctionnement, qu'en d'autres termes la chute du métabolisme est sous la dépendance d'un acte d'inhibition. Mais vu la diminution de l'oxygène dans le sang veineux, l'état d'agitation de l'hémorragique, la concomitance de la baisse de la pression, les fortes réactions d'excitation qui se manifestent du côté de la circulation et de la respiration, cette hypothèse doit être écartée.

L'hémorragie est bien, suivant Paul Bert, Barcroft, Henderson et Haggard, une des formes de l'asphyxie, asphyxie mixte, par déficit circulatoire et par déficit globulaire.

La diminution des combustions entraîne l'hypothermie. D'après Mosso, à la suite d'hémorragies copieuses, correspondant à 40 à 50 o o du sang total, la température rectale s'abaisse pendant plusieurs heures. En outre l'hémorragie diminue ou arrête le frisson qui représente comme on sait une réaction de défense contre le refroidissement (Léon Binet). Il est utile de réchauffer artificiellement le blessé qui a beaucoup saigné.

L'asphyxie n'est pas le seul trouble d'auto-intoxication post-hémorragique. Lorsque la pression reste au-dessous de 4 centimètres Hg la fonction épuratrice du rein ne joue plus. L'anurie ne disparaît que peu à peu, à mesure que la pression remonte à son niveau initial. La reprise spontanée de la sécrétion urinaire est un excellent signe d'amélioration. Après transfusion la sécrétion se rétablit très vite. Enfin, lorsque l'hémorragie a évolué favorablement, on constate dans les 2 à 3 jours qui suivent que la diurèse est augmentée par rapport à la normale, par suite de la dilution du sang (Hawk et Gies).

Les modifications qualitatives et quantitatives des échanges nutritifs, qui se produisent après hémorragie abondante, sont nombreuses. Il est possible d'en prendre connaissance par l'étude de l'urine et du sang.

Urine. — L'urine contient peu d'éléments anormaux, Araki a signalé une albuminurie transitoire que I Starr a récemment attribuée à la vasoconstriction rénale. D'après Hawk et Gies l'urine ne contient ni sucre ni corps acétoniques, ni pigments biliaires. D. Fuchs a signalé une élévation de l'excrétion des acides aminés, qui expliquerait l'augmentation du rapport $\frac{\text{Cal.}}{\text{N}}$, c'est-à-dire du rapport entre la chaleur de combustion et la teneur en N (mgr.), d'un centimètre cube d'urine.

Toutes choses égales, la quantité d'azote excrété paraît plus forte. D'après Bauer, Lépine et Flavard la désassimilation des matières protéiques augmente après hémorragie. Hawk et Gies ont signalé que l'azoturie post-hémorragique est plus intense et plus durable après de fortes

pertes de sang, mais Fuchs n'a trouvé chez le chien aucune augmentation ou rétention d'azote après des pertes sanguines allant de 35 à 58 o/o du sang total.

Sang. — L'étude des modifications de la composition chimique du sang est intéressante, en ce sens qu'elle permet de saisir certains troubles de la nutrition.

L'hyperglycémie, découverte par Claude Bernard, est régulière lorsque la perte de sang dépasse 1 o o du poids du corps. Elle apparaît très vite et persiste pendant quelque temps. Elle est due, d'après Schenck, à la transformation du glycogène hépatique, car, si on isole le foie de la circulation, elle ne se produit plus. Elle est plus intense chez l'animal bien alimenté. Au point de vue de sa signification, elle peut être considérée comme une réaction du foie, tendant à la reconstitution du sang et ainsi à la réparation de l'organisme.

Son mécanisme a été très discuté. Bang fait dépendre l'hyperglycémie de l'excitation psychique; Jacobsen d'une excitation nerveuse. Peut-être s'agit-il d'une hyperglycémie par décharge d'adrénaline, mais d'après Nishi l'hyperglycémie par hémorragie persiste après surrenalectomie. Le manque d'oxygène peut jouer un rôle important, et l'hypothèse d'une hyperglycémie post-hémorragique par asphyxie mérite d'être prise en considération.

L'azote non protéique du sang augmente lorsque la perte sanguine est abondante.

L'hyperaminoacidémie a été signalée par György et Zunz dans les hémorragies qui s'accompagnent d'une chute brusque de la pression artérielle. Dans le sang de chiens saignés fortement et plusieurs fois, Taylor et Lewis ont constaté une élévation de l'azote non protéique total portant sur l'azote aminé et sur l'azote uréique.

La lipémie est une réaction tardive, qui n'apparaît qu'au cours de l'anémie post-hémorragique. D'après Boggs et Morris, en effet, le sérum sanguin ne devient lactescent que lorsque le chiffre globulaire est voisin de 2 millions. La lipémie s'accompagne d'infiltration graisseuse des organes, en particulier du foie, qui présente une zone étendue de nécrose au centre du lobule. Ces lésions que l'on retrouve dans l'anémie pernicieuse, se produisent lorsque l'animal maigrit. Elles semblent dues à l'inanition (W. R. Bloor). Elles marchent de pair avec la cachexie par anémie post-hémorragique, qui conduit rapidement à la mort.

Il reste enfin à examiner les modifications de l'équilibre acide-base du sang. Cette question est importante, car, comme on sait, les variations du *p*H sanguin ainsi que celles de la réserve alcaline peuvent modifier le fonctionnement de certains appareils.

Henderson, V. Slyke ont montré que l'hémoglobine représente la réserve de base la plus importante du sang. Celle-ci assure le transport de

CO^2 et est utilisée le cas échéant pour la neutralisation d'acides organiques. Il s'ensuit que l'hémorragie diminuant le pouvoir tampon du sang doit avoir pour conséquence de faire baisser le *p*H ainsi que la réserve alcaline.

Il en est bien ainsi d'après Milroy, Henderson et Haggard, etc. Mais la question est complexe, car l'acidose existerait dans tous les états de ralentissement circulatoire avec ou sans hémorragie (Zunz et Govaerts, Dautrebande).

Henderson et Haggard ont insisté sur le rapport qui existe entre la chute de la pression artérielle et la diminution de la réserve alcaline au cours des hémorragies. D'après Evans, la surventilation ainsi que l'augmentation de l'excrétion de radicaux acides par le rein seraient capables de compenser dans une certaine mesure la baisse de la réserve alcaline consécutive à une perte modérée de sang. Enfin A. N. Tatum, ayant constaté un parallélisme entre l'hyperglycémie et la baisse de la réserve alcaline tend à admettre que l'hyperglycémie dépend du trouble de l'équilibre acide-base du sang. Nous examinerons plus loin les rapports des variations du *p*H et de la ventilation pulmonaire après hémorragie.

VI. — LA CRISE CARDIO-VASCULAIRE

Au point de vue mécanique, les réactions qui prennent naissance ont pour effet : 1° d'aider à la circulation du sang en diminuant le calibre du système vasculaire ; 2° de maintenir autant que possible la pression artérielle et d'assurer ainsi l'irrigation du cœur et des centres nerveux, qui sont particulièrement sensibles à la privation du sang. En outre, l'accélération cardiaque favorise la circulation à condition qu'elle ne soit pas exagérée. Mais ces réactions, que l'on peut considérer à juste titre comme des réactions de compensation lorsqu'elles sont efficaces, deviennent bien vite des réactions de détresse lorsque la masse sanguine ne se reforme pas, ou se reforme trop lentement.

La réaction vasculaire. — Lorsque le déficit de la masse sanguine entraîne une baisse de la pression artérielle, les grosses artères à type élastique reviennent sur elles-mêmes, ce qui a pour effet de diminuer le calibre du système artériel. C'est peut-être pour cette raison que les artério-scléreux ont une résistance diminuée aux hémorragies. Toutefois cette réaction n'est qu'accessoire. L'adaptation du contenant au contenu a pour cause principale la diminution du calibre vasculaire, en particulier dans la zone cutanée et abdominale, par vaso-constriction nerveuse et humorale.

Les excitations qui parviennent au centre vaso-moteur bulbaire sont nombreuses. Nous avons déjà signalé son excitation réflexe par des

impulsions passant par le vague, provenant du défaut de plénitude des veines qui débouchent dans l'oreillette droite (réflexe vago-presseur). A cette excitation s'en ajoutent d'autres, qui prennent naissance au niveau du centre lui-même. Elles sont dues soit à un déficit de son irrigation, soit aux troubles de la composition physico-chimique du sang.

A l'aide du procédé de L. Fredericq, qui consiste à établir entre deux chiens A et B une circulation encéphalique croisée, Hédon (1910), Tournade (1919) ont bien mis en évidence la sensibilité exquise du centre vasomoteur bulbaire aux modifications de la pression du sang dans l'encéphale. Une diminution de la pression artérielle chez le chien A provoque aussitôt chez le chien B une réaction de sens inverse, c'est-à-dire une augmentation de pression.

Les récentes recherches de Anrep et Starling (1925) sur la régulation centrale et réflexe de la circulation ont montré que la réaction compensatrice s'effectue bien par vaso-constriction. La tête d'un chien est irriguée par le sang artériel d'une préparation cœur-poumon alors que son corps garde son irrigation normale. Une baisse de la pression du sang dans la circulation encéphalique entraîne une vaso-constriction généralisée du corps de l'animal, que les vagues soient sectionnés ou non.

Les recherches faites directement, par ligature progressive des artères carotides et vertébrales, ont donné des résultats concordants. D'après F. Roberts il suffit chez le chat de comprimer légèrement la carotide (après avoir lié les deux vertébrales et l'autre carotide) pour obtenir une forte élévation de la pression artérielle, qui est immédiate et ne paraît pas conditionnée par la sécrétion d'adrénaline.

Les troubles de l'équilibre acide-base du sang agissent peut-être aussi comme excitants du centre vaso-moteur, qui réagit à la privation d'oxygène, à un excès de CO^2, ainsi qu'à l'injection carotidienne d'acide lactique (Mathison). Il paraît toutefois plus sensible à la quantité qu'à la qualité du sang (Roberts). Le déficit de son irrigation entraînerait la stagnation dans le centre lui-même de déchets acides, qui seraient les agents de son excitation (Mathison, Gesell).

La vaso-constriction par suractivité du centre vaso-moteur joue le rôle principal dans l'adaptation du contenant au contenu, adaptation nécessaire pour le maintien et la hausse de la pression artérielle. Mais cette réaction neuro-vasculaire n'est pas la seule. Bedford et Jackson ont constaté que l'hémorragie provoque une décharge d'adrénaline. Les récentes expériences de A. Tournade et M. Chabrol (1925) ont montré que l'hypotension excite le centre adrénalino-sécréteur. Ayant réalisé une anastomose surrénalo-jugulaire entre deux chiens, ces auteurs, ont constaté que de faibles saignées faites à la carotide (bout céphalique) du donneur provoquent de la part de cet animal une hypersécrétion d'adrénaline, qui se traduit chez le transfusé par une élévation plus ou moins marquée de la pression artérielle et surtout par la contraction de la rate. Ainsi, l'hypotension excite non seulement le centre vaso-moteur mais encore le centre adrénalino-sécréteur.

La réaction cardiaque. — Nous avons vu que dans les hémorragies compensées le cœur continue à fonctionner normalement grâce à la réaction vasculaire, qui assure sa réplétion. L'aire cardiaque diminue, en même temps que le cœur s'accélère, lorsque la pression artérielle baisse. Lorsque l'hypotension n'est pas trop forte, la circulation coronaire reste cependant suffisante. Elle est favorisée, en effet, par la tachycardie (Wiggers) et peut-être aussi par la vaso-dilatation consécutive au manque d'oxygène. R. Hilton et F. Eichholtz (1924) ont montré, en effet, que les vaisseaux coronaires se dilatent lorsque s'abaisse la tension de l'O^2 dans le sang qui les irrigue. Dans ces conditions le cœur peut tenir un certain temps, mais il est évident qu'il traverse une phase d'autant plus critique que l'hypotension est plus accusée et dure depuis plus longtemps.

La tachycardie est la manifestation la plus importante de cette crise. Elle s'accompagne souvent d'arythmie. Elle augmente au fur et à mesure que la pression artérielle baisse, car, suivant la loi de Marey, le cœur bat d'autant plus fréquemment qu'il éprouve moins de peine à se vider. Toutefois lorsque la pression devient trop basse, elle cesse pour faire place à un ralentissement qui implique un pronostic fatal à brève échéance. La signification de la tachycardie post-hémorragique n'est pas univoque. Réaction de compensation, lorsqu'elle est modérée, en ce sens qu'elle facilite la circulation et le maintien de la pression par augmentation de l'aspiration cardiaque du sang veineux, elle devient bien vite, lorsqu'elle dépasse 140 pulsations par minute, une réaction de détresse, véritable signal d'alarme d'une réplétion cardiaque presque impossible.

De nombreuses recherches ont été faites pour déterminer le mécanisme de l'accélération cardiaque. Elle peut avoir pour cause soit une excitation directe du cœur privé de sang, soit une excitation passant par le système nerveux extracardiaque.

La première hypothèse n'a pas été reconnue exacte, car, chez l'animal qui a subi la vagotomie, ou qui a reçu une injection d'atropine, le rythme cardiaque n'augmente pas dans l'hémorragie avec hypotension (L. Fredericq, Dawson). D'autre part, Newell Martin (1882) a montré que le rythme du cœur isolé de toutes connexions avec l'organisme, à l'exception des poumons, ne réagit pas aux variations de pression du sang.

Il est possible toutefois que la décharge d'adrénaline post-hémorragique puisse augmenter le nombre des pulsations cardiaques, car le cœur isolé (préparation cœur-poumon de Starling) réagit par une accélération notable à l'addition de traces d'adrénaline au liquide de perfusion (Lévy, Gasser et Meek, Cannon).

La diminution du tonus du centre cardio-inhibiteur paraît être la cause principale de l'accélération.

Bernstein a tout d'abord montré qu'il existe un rapport entre l'hypotension artérielle (obtenue par section de la moelle, sans perte de sang) et la tachycardie. Il a attribué celle-ci à une diminution du tonus pneumogastrique d'origine périphérique.

L. Fredericq a observé que chez le lapin, qui ne possède pas de tonus

d'arrêt, le rythme cardiaque n'est pas influencé par la saignée. D'après Dawson, Wiggers, l'accélération varie suivant l'état du tonus cardio-inhibiteur.

Les recherches récentes de C. Heymans et A. Ladon (1925) sur le fonctionnement du centre cardio-inhibiteur de la tête isolée d'un chien, irriguée par le sang d'un autre chien, démontrent bien que la tachycardie post-hémorragique est une réaction d'inhibition réflexe, dont le point de départ est une impulsion *a vacuo* née dans le système vasculaire, en particulier dans la région cardio-aortique. L'anémie bulbaire, en effet, provoque non pas une accélération mais un ralentissement du cœur, alors que, la circulation de la tête du chien étant maintenue normale par circulation croisée, il suffit d'abaisser par saignée la pression dans le tronc de l'animal pour produire la tachycardie.

Il est possible enfin que la perte sanguine excite directement par anémie les centres accélérateurs, mais il n'existe à ce sujet que peu de données. D'après Schiff, l'anémie du cerveau, produite par l'occlusion des deux carotides, a pour effet d'exciter simultanément les centres accélérateurs et le centre vaso-moteur. Chez des chiens curarisés, atropinés ou à vagues sectionnés dans la région cervicale, la pression et le pouls augmentent simultanément après occlusion des carotides.

VII. — LA CRISE RESPIRATOIRE, LA SURVENTILATION PULMONAIRE

La tachypnée, la dyspnée ainsi que la soif d'air sont des symptômes importants qui apparaissent aussitôt après les hémorragies abondantes. Lorsque l'état s'aggrave, on voit apparaître comme signes précurseurs de la mort une phase d'apnée entrecoupée de convulsions respiratoires. Lorsqu'au contraire l'état s'améliore, la respiration se calme et redevient normale. Nous avons vu que suivant Henderson et Haggard (1) l'étude de la ventilation pulmonaire donne des renseignements précieux, la surventilation étant, d'après ces auteurs, proportionnelle à la sévérité de la perte de sang.

Au point de vue de sa signification, la surventilation a été souvent considérée comme une réaction de compensation, aidant à la circulation du sang, par le mécanisme bien connu de l'augmentation de l'aspiration thoracique du sang veineux. Mais il est évident que cette réaction n'est utile que dans la mesure où elle est efficace. Aussi, lorsque l'hémorragie est trop forte, elle est non seulement inutile mais dangereuse. Henderson et Haggard ont insisté sur ce point. Ils ont remarqué qu'elle représente un effort neuro-musculaire qui entraîne une plus grande consommation

(1) *J. of the Amer. Med. Associat.*, t. LXXVIII, 1922.

d'oxygène dans un organisme en état d'asphyxie, or on connaît bien l'action néfaste d'un effort même léger chez un hémorragique grave et la nécessité de lui faire observer le repos le plus complet.

En outre, d'après ces auteurs, la surventilation entraîne une élimination exagérée de CO^2 (acapnie). Vu le déficit globulaire, la réserve alcaline n'augmente pas. Pour cette raison la respiration d'air chargé de CO^2 ne donne pas les mêmes bons effets que dans l'acapnie du choc post-opératoire ou de l'intoxication par l'oxyde de carbone. Le trouble de l'équilibre

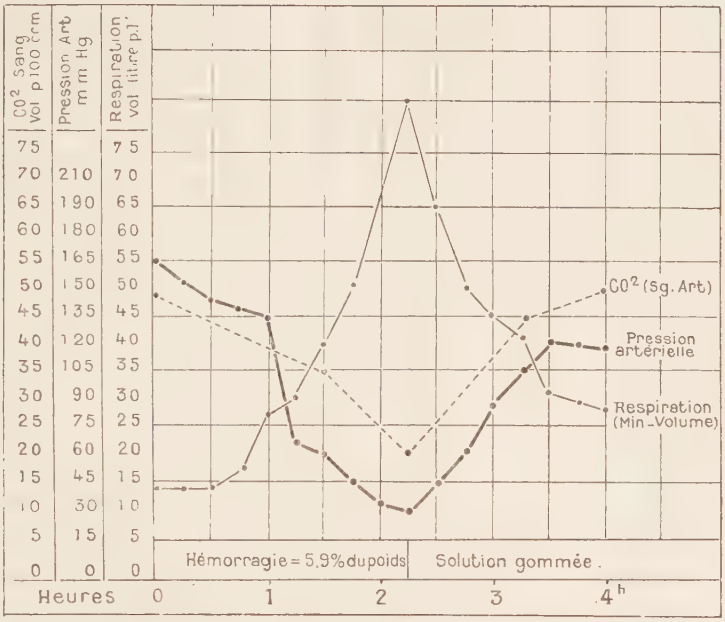

Fig. 2. — Hémorragie suivie d'injection de solution gommée. Chien mâle 11 kilos, saigné à la vitesse de 0,25 o/o du poids du corps toutes les 5 minutes, jusqu'à ce que la pression tombe à 32 millimètres Hg. (Saignée de 639 cm.). A la fin de l'hémorragie, injection d'un volume égal de solution gommée. Le graphique montre les variations de la pression artérielle, de la respiration et de la teneur en CO^2 du sang artériel (d'après Henderson et Haggard).

acide base du sang s'aggrave à mesure que croît la surventilation, et ajoute ses effets néfastes à ceux de l'anoxhémie.

Au point de vue de son mécanisme, la surventilation ne peut avoir pour cause qu'une modification du fonctionnement des centres respiratoires. Elle paraît dépendre des troubles circulatoires, auxquels s'ajoutent, dans une mesure difficile à préciser, les troubles de la composition physico-chimique du sang.

Marshall Hall a signalé depuis longtemps (1833) que les mouvements respiratoires s'accélèrent quand le pouls devient plus fréquent.

Gesell (1) se basant sur les rapports inverses de la tension du sang dans les artères et de la ventilation pulmonaire, ainsi que sur les bons effets de l'injection de la solution gomme-sel, qui calme la ventilation en même temps qu'elle relève la pression artérielle, a conclu que la ventilation dépend étroitement de la quantité de sang qui circule au niveau du bulbe. L'anémie bulbaire aurait pour effet, en diminuant l'apport d'oxygène et l'évacuation de l'acide carbonique, d'augmenter la concentration en ions H du centre lui-même, peut-être par accumulation d'acide lactique. Ainsi le centre réagirait aux variations de son propre métabolisme, par auto-acidose.

Cette conception d'ordre général, en ce sens qu'elle expliquerait aussi la surventilation consécutive au manque d'oxygène par diminution de la pression barométrique, etc., a été vivement critiquée par Ff. Roberts (2), qui, par le procédé de la ligature lente des carotides et des vertébrales, n'a pu établir un rapport précis entre le déficit de l'irrigation bulbaire et la surventilation. Il a noté toutefois (ainsi que Th. Lumsden), une phase d'hyperpnée qui précède l'apnée finale.

D'après Ff. Roberts, le centre respiratoire, à l'encontre du centre vasomoteur, est peu sensible à la quantité de sang, il réagit surtout aux variations qualitatives de la composition du sang, en particulier à la concentration en ions H et à la teneur en CO^2.

Les rapports entre la surventilation et le *p*H sanguin ont été étudiés récemment par F. Bald. Chez le chien décérébré une hémorragie modérée est suivie d'une augmentation du *p*H du sang artériel qui s'accompagne en général d'une augmentation de la ventilation pulmonaire, mais le *p*H peut s'élever sans surventilation. L'injection de la solution gomme-sel est suivie d'une diminution de la ventilation pulmonaire et du *p*H du sang artériel. Au cours des hémorragies sévères le *p*H s'abaisse et n'affecte aucun rapport avec la surventilation.

VIII. — LES PROCESSUS DE REPARATION

A. — ***Reformation de la masse sanguine et reconstitution des protéiques du plasma.*** — La réformation de la masse sanguine, réaction d'urgence nécessaire pour mettre fin aux troubles de la circulation et de la respiration, devient de plus en plus pénible, à mesure que la perte sanguine se rapproche du seuil hémorragique mortel. Le drainage, par le sang encore en circulation, de l'eau et des sels contenus dans les espaces lacunaires s'effectue d'après Starling par la différence de pression osmotique qui existe entre le plasma et les liquides lacunaires. Or les colloïdes du plasma diminuent proportionnellement à la perte sanguine. Leur action

(1) *Amer. J. Phys.*, t. LXVI, 1923.
(2) *J. of phys.*, t. LIX, 1924.

est donc limitée par l'importance de l'hémorragie, et l'on s'explique que, comme l'a vu Lœper, la reformation de la masse sanguine ne soit plus possible après des hémorragies abondantes. La mort est fatale si la masse sanguine n'est pas reconstituée rapidement, par des injections de solutions artificielles ou mieux par transfusion de sang.

En effet, la reconstitution spontanée des protéiques, que l'on trouve, comme on sait, en grande quantité dans le sérum du sang, demande un certain temps. Les recherches de Morawitz (1909), celles de Whipple et de ses collaborateurs (1918) ont précisé nos connaissances à ce sujet. Il est possible d'abaisser jusqu'à 2 grammes pour 100 centimètres cubes le taux des protéiques du sérum, qui à l'état normal chez le chien est d'environ 6 grammes, à condition de réinjecter rapidement dans les veines de l'animal saigné à blanc les globules rouges soustraits, en suspension dans une solution artificielle, salée et gommée.

D'après Whipple, la régénération dans les premières 24 heures ne dépasse pas 1 o/o, que l'animal soit à jeun ou alimenté. C'est la réaction d'urgence maxima dont l'organisme est capable. Pour une baisse de la teneur en protéiques supérieure à 50 o/o, la régénération est totale en 5 à 6 jours, lorsque l'animal est alimenté avec de la viande; elle demande 7 à 14 jours lorsqu'il est laissé à jeun. Le foie joue le rôle principal dans la régénération, qui ne se produit plus chez l'animal porteur de fistule d'Eck, et est très retardée chez l'animal intoxiqué par le chloroforme ou le phosphore.

La sécrétion de fibrinogène est plus rapide que celle des protéiques. Après hémorragie le sang récupère très vite sa coagulabilité. Le foie est l'organe qui sécrète le fibrinogène (Doyon, Nolf). Alors que chez l'animal normal, saigné à diverses reprises et réinjecté avec son sang défibriné, le fibrinogène se reforme aisément, la reformation n'est plus possible chez l'animal dont le foie est mis hors d'état de fonctionner (Meek).

Le fait que la reformation des colloïdes du plasma, qui jouent un rôle important dans la reformation de la masse sanguine, est sous la dépendance du fonctionnement du foie peut expliquer dans une certaine mesure comment l'insuffisance hépatique intervient dans la pathogénie de certains accidents post-hémorragiques.

B. — ***Régénération des hématies.*** — Elle a été l'objet de très nombreuses recherches qui ne peuvent être exposées ici. Nous nous bornerons à rappeler les données essentielles, celles qui intéressent la physiologie.

Après une hémorragie abondante, il existe une première période assez courte d'hypoglobulie, qui s'explique par la dilution du sang consécutive à la résorption des liquides tissulaires et de la lymphe. Dans une deuxième période, le nombre des hématies se relève rapidement; l'hémoglobine reste stationnaire ou tombe encore un peu, la valeur globulaire s'abaisse. Dans une troisième période enfin, le nombre des hématies continue à s'élever, mais plus lentement; le chiffre de l'hémoglobine s'accroît; la valeur globulaire se relève. Le temps de la réparation est à peu près pro-

portionnel à la grandeur de l'hémorragie. Une perte globulaire de 40 o/o n'est réparée qu'après quatre semaines (Jolly) (1).

Le rôle de la moelle osseuse est fondamental. C'est elle qui déverse dans la circulation des hématies qui ne sont pas toutes arrivées à maturité. Aussi l'examen cytologique du sang peut-il fournir des renseignements intéressants. D'après Wallich et Abrami (1913) la gravité du pronostic de l'anémie consécutive aux hémorragies obstétricales peut être tirée de la comparaison entre le chiffre des globules rouges, qui mesure la déperdition sanguine, et les résultats de l'examen cytologique, qui renseigne sur la résistance de l'organisme à la déperdition. Lorsque la résistance est bonne, elle se traduit par les signes suivants : inégalité des diamètres globulaires, sensibilité aux doubles colorations, présence d'hématies granuleuses. La réaction serait plus pénible lorsque aux données précédentes s'ajoute la déformation globulaire, et surtout la présence d'hématies nucléées.

La régénération globulaire est beaucoup plus difficile dans les anémies par hémorragie que dans les anémies toxiques (Itami, Rist, Morawitz). Le matériel provenant des hématies détruites est en effet réutilisé par la moelle pour la formation d'hématies nouvelles. Les bons effets de la transfusion de sang ont pour cause non seulement l'apport d'hématies utilisables immédiatement pour le transport de O^2 et CO^2, mais aussi, plus tardivement, lorsque les hématies transfusées sont détruites, l'apport de matériel servant à la formation de nouvelles hématies. D'après Kepinoff (1910) les lipoïdes libérés par la transfusion des globules rouges transfusés ont une action hématopoiétique.

Le mécanisme de la stimulation de la moelle osseuse par hémorragie est complexe. On l'a attribué d'une part au manque d'oxygène, qui semble bien être la cause principale de l'hyperglobulie des altitudes (Viault), et d'autre part, à la présence dans le sérum du sang des animaux saignés d'une substance, dite *hémopoiétine*, qui a la propriété d'activer l'hématopoièse (Carnot et Deflandre).

Il existe peut-être une relation entre ces deux facteurs. J. Forster (1924) a montré que le sérum de lapins ayant vécu pendant 1 à 2 jours sous pression réduite (410 à 480 millimètres Hg) provoque une accélération de la régénération des hématies, lorsqu'il est injecté à des lapins en état d'anémie par hémorragie. L'hémopoiétine se formerait dans la moelle osseuse sous l'influence de la diminution de la pression barométrique.

L'importance physio-pathologique de la réaction de la moelle osseuse est encore bien démontrée par l'existence de l'anémie aplastique.

La régénération de l'hémoglobine est plus lente que celle des globules, puisque la valeur globulaire reste basse assez longtemps. Toutefois, il existerait chez le chien, dans certains organes, principalement dans le foie, des corps voisins de l'hémoglobine, capables d'aider à sa reformation. Des

(1) *Traité technique d'Hématologie*, Paris, 1923.

chiens rendus anémiques par saignée, ayant perdu 50 o/o de leur hémoglobine sont alimentés avec du foie du bœuf. Dans ces conditions, la régénération de l'hémoglobine a été beaucoup plus rapide qu'avec les autres régimes (muscle, légumes verts, etc.) (1).

C. — ***Leucocytose post-hémorragique et crise hématoblastique.*** — Les variations post-hémorragiques du chiffre des leucocytes par unité de volume ne sont pas les mêmes que celles des hématies.

Pendant une hémorragie rapide avec chute brusque de la tension artérielle, la perte leucocytaire est relativement moindre que la perte globulaire (J. Camus et Pagniez). Tout se passe comme si les leucocytes adhérant à la paroi vasculaire au moment de l'hypotension étaient en partie retenus dans le système vasculaire.

La chute leucocytaire est néanmoins assez marquée, mais elle dure peu. Le lendemain le chiffre est égal ou supérieur au chiffre normal. D'après Ehrlich et Lazarus la leucocytose post-hémorragique serait l'indice de l'effort réparateur des tissus hématopoiétiques, et serait due d'autre part à la résorption de la lymphe riche en lymphocytes.

Les globulins ou plaquettes sanguines diminuent après saignée, mais leur reformation est très rapide. Hayem a décrit sous le nom de « crise hématoblastique » cette phase active de reproduction. Achard et Aynaud ont montré qu'au cours d'une saignée copieuse, le nombre des globulins par rapport à celui des hématies est plus élevé à la fin qu'au début de la perte de sang. L'absence de la crise hématoblastique avait été considérée par Hayem comme le signe d'un pronostic grave. On connaît aujourd'hui le rôle important des plaquettes sanguines dans la coagulation du sang. La diminution des hématoblastes est très fréquente chez les hépatiques chroniques. Dans les états hémorragipares, il existe, d'après Weil, des modifications du sang du type homogénique : irrétractilité, émiettement et redissolution du caillot, avec diminution des hématoblastes. Le trouble hépatique paraît retentir sur les organes hématopoiétiques soit en empêchant la production et l'évolution des mégacaryocytes, cellules mères des hématoblastes, soit en exaltant la destruction par la rate des hématoblastes circulants (E. Weil, Bocage et Isch-Wall, 1922).

(1) G. H. Whipple et F. S. Robscheit-Robbins *Amer. J. of phys.*, t. LXXII, p. 394, 1925.

IV

HÉMORRAGIES MORTELLES

I. — LES HÉMORRAGIES NON COMPENSÉES

En pathologie, comme en expérimentation, la quantité de sang perdu représente le facteur le plus important de la non-compensation, qu'il s'agisse d'une hémorragie unique, ou d'une série de petites hémorragies renouvelées à courte distance. La preuve en est que toutes les causes qui favorisent la sortie du sang hors du système vasculaire, telles que la diminution de la coagulabilité du sang, la fragilité des vaisseaux, en particulier des capillaires, la contraction rythmique de l'organe qui saigne, sont autant de facteurs de non-compensation.

Les altérations du sang sont responsables de l'importance des hémorragies et non de leur production (P. E. Weil). Elles expliquent la gravité des hémorragies de l'hémophilie, des malades hémorragipares (grands purpuras toxiques et infectieux). La diminution de résistance des capillaires serait étroitement liée à l'insuffisance hépatique (N. Fiessinger).

Les mouvements de l'organe agissent en retardant et en empêchant la formation du caillot. Le repos complet de l'organe qui saigne est indispensable. Les hémorragies par lésion du cœur sont pour cette raison très graves. On sait d'autre part que pour lutter contre les hémorragies du tube digestif il est nécessaire de prescrire l'immobilité absolue au lit, la morphine, l'atropine, qui inhibe les mouvements, la diète absolue, etc.

L'hémostase et les médicaments hémostatiques tiennent une si grande place dans la thérapeutique physiologique des hémorragies que l'exposé de cette question ne peut trouver ici sa place.

A côté des facteurs qui prédisposent à la non-compensation, en favorisant la perte sanguine, existent d'autres facteurs qui interviennent par un autre mécanisme.

La gravité des hémorragies, en effet, n'est pas toujours fonction de la quantité de sang perdu. Une hémorragie peut être non compensée alors qu'elle est modérée ; mais il est alors plus difficile de faire la part des facteurs en jeu dans la non-compensation.

Voici par exemple un blessé en état de choc. Il a saigné, et présente en même temps des délabrements musculaires. S'agit-il de choc par hémorragie ou de choc avec hémorragie ? Question bien délicate, vu d'une part la difficulté d'évaluer exactement la perte de sang, et d'autre part le fait que le collapsus circulatoire peut être aussi bien la conséquence de la toxémie traumatique que de la perte sanguine.

Quoi qu'il en soit, voici quelques données tirées de l'expérimentation qui montrent bien le rôle important que peut jouer le traumatisme ou l'intoxication dans l'abaissement du seuil hémorragique mortel.

Zunz et Govaerts (1918) ont montré que le chien qui a subi un traumatisme grave, tel que l'arrachement d'un membre, ne résiste pas à une perte sanguine de 20 o/o du sang total, perte qui est bien supportée par l'animal normal. Il s'établit un état de collapsus circulatoire qui conduit à la mort, s'il n'est pas traité. Bayliss a obtenu des résultats comparables, chez le chat, après écrasement d'un membre inférieur.

Le seuil hémorragique est très abaissé par certaines intoxications.

D'après H. Dale, le chat supporte bien une perte de 40 o/o de son sang. Après quelques heures, lorsqu'il paraît rétabli, il suffit de lui injecter 3 milligrammes d'histamine, dose dix fois moindre que celle qui ne produit chez l'animal normal que des troubles passagers, pour produire un état de choc avec hypotension, apnée, etc., rapidement mortel. Il est possible que la substance toxique de nature inconnue, résorbée au niveau des plaies, chez les blessés présentant de gros délabrements musculaires, agisse comme l'histamine. Dans le même ordre d'idées l'expérience a montré que les blessés qui ont perdu beaucoup de sang supportent très mal le chloroforme, et l'on a recommandé d'utiliser pour l'intervention des anesthésiques moins toxiques et moins hypotenseurs (chlorure d'éthyle, chloralose (Ch. Richet), protoxyde d'azote, etc.).

De même qu'une intoxication postérieure à la blessure aggrave l'hémorragie, de même une hémorragie qui survient chez un sujet déjà intoxiqué est souvent non compensée, quoique modérée.

Parmi les facteurs ayant prédisposé au choc hémorragique pendant la guerre on a signalé le surmenage des combats, l'angoisse, la douleur, le froid, les transports longs et pénibles et toutes les causes d'intoxication, de surexcitation et de dépression du système nerveux.

Les intoxications qui diminuent la valeur fonctionnelle du foie abaissent considérablement le seuil hémorragique. Expérimentalement, la résistance à la saignée des animaux dont le foie a été lésé (intoxication par le phosphore, le chloroforme), ou exclu de la circulation, est très faible (Whipple). Dans toutes les maladies qui s'accompagnent de lésions de dégénérescence du foie (ictère grave, fièvre jaune, variole, etc.) les hémorragies sont fréquentes et souvent mortelles.

L'infection est un autre facteur de non-compensation. On connaît bien la gravité des hémorragies secondaires survenant chez un blessé infecté et anémié. En général les états fébriles sont une contre-indication à la saignée.

Sans insister sur les causes multiples susceptibles de diminuer la résistance aux hémorragies, nous signalerons deux autres facteurs importants de non-compensation : l'hypotension et l'anémie.

Porter a signalé que chez les blessés dont la pression est basse une

perte minime de sang (50 centimètres cubes) peut être mortelle. Les hémorragies opératoires ou post-opératoires jouent un rôle important dans la pathogénie du choc opératoire. Vers la fin de la fièvre typhoïde, alors que la tension sanguine est abaissée, les hémorragies intestinales sont souvent mortelles. Dans les états d'anémie grave, lorsque le chiffre globulaire est au-dessous de 2 millions, une perte sanguine faible est dangereuse.

Le mécanisme de la non-compensation est difficile à préciser, car il varie suivant les cas. Il faut tenir compte de la résistance générale du sujet, de l'état de son système nerveux, de ses glandes à sécrétion interne.

Dans l'anémie post-hémorragique, les organes de compensation sont principalement le foie et la moelle osseuse. Dans le choc post-hémorragique la non-compensation est liée à la persistance et à l'irréductibilité du collapsus circulatoire. Il en est ainsi, par exemple, lorsque la transfusion de sang ne réussit pas à sauver un blessé qui a beaucoup saigné.

Pour expliquer la faillite de la fonction circulatoire, on a incriminé deux facteurs, dont il est difficile de préciser le rôle respectif. Le premier est central ; il a pour base la fatigue ou l'épuisement du centre vasomoteur, impuissant à adapter le contenant au contenu et à relever la tension artérielle. Le deuxième est périphérique ; il consiste en vasodilatation des capillaires avec augmentation de leur perméabilité, ayant pour conséquence l'*exhémie*, c'est-à-dire la perte d'une partie du plasma, qui passe par filtration dans les espaces lacunaires.

On n'est pas fixé exactement sur l'état du centre vasomoteur dans le choc hémorragique.

D'après Porter (1925) sa résistance est très grande. Il est capable de fonctionner avec peu de sang et la mort peut survenir avant son épuisement. D'après Pilcher et Sollmann (1914) il est possible de distinguer trois phases dans l'état de fonctionnement du centre après saignée abondante : la première, phase d'excitation anémique ; la deuxième, phase de dépression pendant laquelle le centre peut être restauré par transfusion du sang ; enfin la troisième, phase de paralysie, pendant laquelle la transfusion est inefficace, la vaso-dilatation forte, et l'excitation du sciatique négative. Le fait que des blessés de guerre, ont souvent présenté une hypotension post-hypertensive (H. Delaunay) laisse supposer que les causes adjuvantes du choc traumatique (froid, douleur, angoisse, etc.) fatiguent le centre vaso-moteur et diminuent sa résistance. La prévention du choc opératoire par la méthode de Crile, l'anoci-association, plaide dans le même sens.

Le facteur périphérique, l'*exhémie* de Cannon, joue un rôle important dans la pathogénie du choc traumatique des polyblessés. L'hyperglobulie du sang capillaire démontre la concentration du sang, qui stagne dans les capillaires par suite de l'extravasation du plasma. Au début la

perte de plasma suffit à diminuer la pression malgré le bon fonctionnement du centre vaso-moteur. On s'explique bien que dans ces conditions une perte sanguine, même légère, puisse être fatale.

Il serait intéressant de connaître les causes capables de produire l'exhémie, mais à ce sujet les données sont peu précises. Dale a signalé la concentration du sang après injection d'histamine. L'acidose ne paraît jouer aucun rôle important, car les injections de solutions bicarbonatées ne paraissent pas avoir donné d'heureux résultats. La concentration de CO^2 ainsi que la diminution de l'oxygène dans le sang qui stagne au niveau des capillaires favorise peut-être la vaso-dilatation et la perte de plasma. Dans le choc des polyblessés, la cause principale de l'exhémie serait la « toxémie traumatique », due elle-même au passage dans le sang de substances toxiques, provenant des muscles traumatisés (1).

II. — LA MORT PAR HÉMORRAGIE

La mort par hémorragie peut être immédiate, ou presque, dans les hémorragies foudroyantes par plaie des grosses artères; elle est rapide dans le choc hémorragique où la survie ne dépasse guère 48 heures ; elle est enfin tardive lorsque des hémorragies peu abondantes, mais répétées à courte distance, entraînent un état d'anémie si grave que le malade très faible, incapable de s'alimenter, succombe à la cachexie, comme dans les anémies pernicieuses ou aplastiques.

Dans tous ces cas, qu'il s'agisse de mort rapide par hémorragie aiguë, ou de mort lente par anémie post-hémorragique, la syncope intervient souvent pour mettre fin à l'agonie.

Lorsqu'on pratique chez l'animal, par un gros tronc artériel, une saignée poussée aussi rapidement que possible jusqu'à l'extrême limite, on constate que la respiration qui était devenue d'abord plus profonde et plus rapide devient irrégulière et intermittente. L'animal présente de grandes convulsions, ses sphincters se relâchent, le cœur se ralentit puis s'arrête et la mort survient.

La rapidité avec laquelle se succèdent ces phénomènes, laisse supposer qu'il s'agit de troubles du fonctionnement des centres nerveux, consécutifs à la forte et brutale diminution de la circulation encéphalique. Il en est bien ainsi pour l'apnée, les convulsions, la dilatation pupillaire.

L'apnée post-hémorragique est en effet le témoin d'une très grave déficience de la circulation bulbaire. D'après Fr. Roberts (1924) elle se produit lorsque, par ligature des carotides et des vertébrales, la pression du sang dans les artères du cercle de Willis tombe au-dessous de 18 millimètres de Hg.

Chez un animal saigné jusqu'à l'arrêt de sa respiration, il suffit pour

(1) E. Quénu. *La toxémie traumatique*, etc., Paris. Alcan, 1919.

faire renaître les mouvements respiratoires de placer l'animal la tête en bas, ce qui a pour effet de faire affluer le sang du côté de la tête (Piorry, Hayem). L'expérience de Ch. Richet n'est pas moins probante. Un chien ayant perdu un tiers de son sang, étendu horizontalement, supporte bien l'hémorragie. En position verticale sa respiration cesse et il succombe au bout de quelques minutes par anémie cérébrale.

On s'explique ainsi la nécessité absolue de placer en position déclive, la tête plus basse que les pieds, les blessés qui ont subi une hémorragie abondante, ainsi que la fréquence de la syncope de position chez les grands hémorragiques et les anémiques graves.

Les grandes convulsions respiratoires que l'on observe pendant la période d'apnée post-hémorragique prennent aussi naissance par anémie bulbaire consécutive à la ligature des vaisseaux. D'après Th. Lumsden elles seraient dues à l'excitation d'un centre spécial (gasping centre) différent des centres respiratoires.

Le ralentissement du cœur qui se produit pendant l'agonie a encore pour cause l'excitation anémique d'un centre bulbaire, le centre cardio-inhibiteur. Il disparaît en effet après vagotomie ou injection d'atropine (Ch. Richet, Bergendal et Bergmann). Par le procédé de la tête isolée, C. Heymans et A. Ladon (1925) ont pu, en arrêtant la circulation dans la tête, exciter le centre pneumo-gastrique et produire une brachycardie qui peut aller jusqu'à l'arrêt du cœur.

L'arrêt définitif du cœur a peut-être cette origine centrale. Toutefois, les recherches de Hayem (1) ont abouti à une conclusion différente. D'après Hayem, dans la mort par hémorragie, la paralysie du cœur est la conséquence de l'anémie des ganglions intracardiaques, plus vulnérables que les centres encéphaliques à la privation de sang. C'est la paralysie anémique des ganglions intracardiaques qui expliquerait l'échec des transfusions tardives.

Il n'est pas douteux en effet que l'arrêt du cœur peut être indépendant de l'excitation anémique du centre pneumo-gastrique. Les recherches de Starling, et celles de Nakagawa (1922), faites à l'aide de la préparation cœur-poumon, ont bien démontré l'action néfaste d'une forte hypotension artérielle sur le fonctionnement cardiaque. Lorsque la circulation coronaire est trop déficiente, le cœur s'arrête de lui-même, ou entre en fibrillation.

Il ne semble pas que la mort par choc hémorragique soit très différente de la mort rapide par hémorragie foudroyante. Elle ne survient le plus souvent que lorsque la pression artérielle s'est abaissée au-dessous de 2 à 3 centimètres Hg. Toutefois, son mécanisme est plus difficile à analyser, car aux troubles mécaniques de la circulation du sang s'ajoute une auto-intoxication asphyxique complexe qui peut jouer un rôle important.

(1) De la mort par hémorragie. *Archives de physiologie normale et pathologique*, 4e série, t. I, 1888, p. 103.

LA TRANSFUSION DU SANG

Par P. ÉMILE-WEIL

Médecin de l'Hôpital Tenon.

L'histoire de la transfusion du sang ne commence de façon certaine qu'au XVIIe siècle, après la découverte de la circulation du sang faite par Harvey. Mais on trouve des traces légendaires de l'opération dans l'antiquité, l'humanité pressentant et espérant que la substitution d'un sang jeune et sain pouvait rajeunir ou sauver un organisme malade.

La conception théorique de la transfusion remonte à 1651 avec Dom Robert des Gabets, mais les premières réalisations expérimentales sur l'animal appartiennent à Lower (1665), puis Denis et Emmeretz, après avoir injecté avec succès du sang de veau à des chiens eurent le mérite de tenter la première transfusion à l'homme (1667). La même année, Mayor (de Hambourg) exécuta une transfusion d'homme à homme, en pratiquant une transfusion d'artère à veine. King et Coxe réussirent ensuite une transfusion chez le chien de veine à veine.

La transfusion de Denis, faite chez l'homme avec du sang d'agneau, donna d'abord un succès remarquable, mais recommencée elle amena la mort du malade. Ces résultats ayant déterminé de violentes polémiques, et les médecins s'étant divisés de façon passionnée en transfuseurs et antitransfuseurs, le Châtelet intervint et rendit un arrêt défendant la transfusion, qui tomba alors dans un oubli complet.

Pendant tout le XVIIIe siècle, aucune mention n'est faite de la transfusion, qui ne reparaît qu'au début du XIXe siècle. Il faut citer les noms de Blundell (1819), de Milne-Edwards (1823), de Prévost et Dumas (1825), de Dieffenbach (1829), de Bischoff (1835). Cinq thèses de la Faculté de Paris sont consacrées à la question de 1844 à 1860. Enfin, Oré se consacre à l'étude de la transfusion : il trouve dans la littérature 75 cas de transfusion de 1829 à 1868, et partisan convaincu de cette thérapeutique, il tâche d'entraîner sans grand succès la conviction médicale.

L'étude ne devient véritablement scientifique qu'avec les travaux de Hayem, qui commence en 1880 une expérimentation précise en prenant

comme point de départ l'étude des hémorragies, leur réparation spontanée et leur réparation après transfusion. Ses travaux sont d'une telle précision, d'une telle importance qu'ils constituent encore la base physiologique de la transfusion sanguine. Mais les difficultés techniques de la transfusion étaient si grandes alors, qu'Hayem n'osant guère la pratiquer chez l'homme, l'opération n'entra pas dans la pratique, d'autant qu'Hayem chemin faisant montrait les beaux résultats fournis par le sérum artificiel, auquel son nom reste attaché.

C'est en Amérique, que renaît vers 1900 la transfusion avec Crile, Carrel, etc., et d'autres auteurs, qui pratiquent tous la transfusion directe, immédiate, d'homme à homme, soit par suture vasculaire, soit par l'intermédiaire d'une canule, de tubes métalliques, d'un segment de verre paraffiné, etc. Cette méthode chirurgicale, quoiqu'ayant donné de bons resultats, reste d'un emploi exceptionnel par suite des difficultés techniques.

Les progrès mettant au point la méthode transfusoire ne furent réalisés qu'après la découverte de deux faits biologiques capitaux :

a) Les physiologistes étudiant la coagulation du sang mirent en évidence toute une série de corps capables de rendre le sang incoagulable *in vitro* et virent que certains de ces corps rendaient le sang stable sans le léser aucunement. Tel est par exemple le citrate de soude que Peckelharing, Sabattani avaient étudié et qui fut appliqué par Hustin le premier à la transfusion du sang, suivi dans cette voie par Lewinsohn, Weil, Agote qui tous firent les mêmes constatations favorables. En France, Jeanbrau et Hédon en firent une admirable étude physiologique et l'application aux blessés de la guerre.

b) Divers savants montrèrent d'autre part, que les sangs humains ne sont pas identiques entre eux. Certains possèdent un sérum doté de propriétés agglutinantes pour les hématies d'autres sangs humains (Landsteiner, Jansky, Ottemberg, Moss). Ces propriétés crues d'abord d'ordre pathologiques, sont en réalité physiologiques et permettent de grouper les sangs humains en quatre classes distinctes. Il est certes étrange de penser que les sangs humains sont aussi différents entre eux que peuvent l'être des sangs d'espèce animale distincte. Il en est ainsi cependant. Certains sangs humains peuvent détruire d'autres sangs humains, tant *in vitro* qu'*in vivo*, agglutiner puis lyser leurs globules. Mais l'étude des sangs *in vitro* permet presque d'une façon absolue de prévoir que le mélange *in vivo* pourra se faire normalement et cette étude suffira pour pouvoir obtenir de la transfusion tous les bénéfices qu'on en peut attendre sans risquer de voir se produire d'accidents consécutifs.

Grâce à la stabilisation des sangs, la transfusion est devenue une opération facile. C'est d'une part, une prise de sang à la veine, soit faite en vase paraffinée, soit stabilisée par divers moyens, et d'autre part une

injection intraveineuse qu'on pratique avec une seringue ou un appareil quelconque. Les techniques, jadis compliquées, sont devenues d'une simplicité extrême et ne constituent plus le chapitre capital qu'elles méritaient autrefois.

BASES BIOLOGIQUES DE LA TRANSFUSION

Les bases les plus solides de l'utilité de la transfusion et de son mécanisme d'action reposent sur les études de l'anémie post-hémorragique expérimentale. Il nous faudra citer divers noms chemin faisant, mais le plus important reste celui de Hayem.

Ne pouvant dans les hémorragies expérimentales qu'il provoquait chez le chien savoir la masse exacte du sang soustrait par rapport à la masse totale, Hayem a pris comme critère biologique des phénomènes cliniques. Quand chez un chien couché horizontalement paraît au cours de la saignée une syncope brutale, avec alternative de constriction et dilatation pupillaire, respiration entrecoupée, et des convulsions, le chien meurt toujours même si l'on arrête la perte de sang. On peut momentanément rappeler l'animal à la vie en le prenant par les pattes postérieurieures et en mettant sa tête en bas. Cependant il arrive un moment où cet artifice ne sauve plus le chien. Hayem oppose cette syncope par anémie absolue à la précédente où l'anémie est relative : cette expérience montre l'importance de l'irrigation des centres bulbaires.

Hayem montra aussi les différences entre une hémorragie violente mais unique, et les soustractions moins copieuses mais répétées de sang, qui aboutissent à des états d'anémie chronique.

La perte de sang détermine un abaissement énorme de pression au bout d'un certain temps, et la stase veineuse et capillaire entraîne l'anoxémie des centres nerveux, organes essentiellement aérobies (Ch. Richet).

La saignée cause surtout une perte de cruor, c'est-à-dire des éléments figurés du sang ; le plasma se reformant plus vite aux dépens des liquides interstitiels des tissus, il y a dilution secondaire des hématies persistantes. Les modifications cellulaires portant sur les hématies, les leucocytes, la valeur globulaire, les hématoblastes ont été décrites de façon parfaite par Hayem.

Après une saignée forte mais unique, il y a une hypoglobulie, qui va en augmentant pendant quelques jours à cause de la dilution secondaire, puis la réparation se fait progressivement, avec des variations dépendant de l'âge et de la santé de l'animal. La valeur globulaire reste toujours égale à l'unité.

Dans les saignées multiples, il faut soustraire plus de sang pour obtenir un taux d'anémie égal à celui d'une saignée unique, à cause de la dilution sanguine que produit la saignée ; mais dans ce cas, il y a des altérations cellulaires anémiques et une baisse du taux globulaire. Quand

l'animal atteint un chiffre d'hématies, touchant à 2 millions, la mort est habituelle, tandis que chez l'homme la vie est possible avec des taux bien moindres.

Les variations leucocytaires ont peu d'intérêt. La crise hématoblastique est constante dans la réparation de l'anémie.

Les expériences de Ch. Richet, Brodin et Saint-Girons ont montré qu'en moyenne pour un chien de 30 kilogrammes la masse du sang est de 1/15 et qu'elle varie avec la racine cubique du carré du poids. Dreyer et Ray trouvent que la masse sanguine est fonction de la surface cutanée. Le quart de la masse sanguine initiale représente le minimum compatible avec la survie du cœur et de la respiration.

Zunz, Govaerts ont repris de façon intéressante l'étude de la pression sanguine après les saignées et ont utilement complété les travaux d'Hayem.

En Amérique, Henderson et ses collaborateurs, Bayliss en Angleterre ont étudié les troubles des échanges respiratoires et du métabolisme consécutifs à l'hémorragie et ont montré la diminution du taux alcalimétrique du sang.

Trois facteurs interviennent dans la mort par hémorragie, sans qu'on sache auquel il convient de donner la prééminence : est-ce au phénomène mécanique de la chute de tension artérielle, dont la conséquence est la vacuité du cœur et la syncope ? Est-ce la déficience globulaire avec l'asphyxie consécutive des organes nobles et du système nerveux ? Est-ce un trouble de l'équilibre physico-chimique des humeurs, trouble de l'équilibre acido-basique qui cause la mort ?

EXPÉRIMENTATION SUR LA TRANSFUSION

Ayant montré que la mort survient de façon certaine chez les chiens qui ont présenté de grandes convulsions, Hayem déclare qu'on peut juger de l'efficacité d'une thérapeutique par les résultats qu'elle donne en ce cas, en distinguant d'ailleurs entre une résurrection de quelques heures et la survie définitive.

L'emploi de sang défibriné donne une survie temporaire, mais tous les animaux succombent en 24 heures : la mort n'a été que retardée. Le sang complet procure une survie définitive. Par l'usage des sérums sanguins, étrangers ou même de l'animal en expérience, on n'obtient pas même de survie temporaire.

Avec les sérums artificiels (eau salée à 7/00), la survie définitive ne s'observe pas. Lorsqu'il ne reste plus assez de sang pour l'entretien de la vie, dans les cas de mort véritable imminente par anémie absolue, seul le sang complet peut amener à coup sûr un rétablissement durable, définitif de l'animal » (Hayem).

Les auteurs modernes ont confirmé ces données. Hédon (1902) montre l'influence de l'élément globulaire. Il lave, déplasmatise les hématies d'un animal et les met en suspension dans du sérum isotonique. Ce sérum à globules, infusé à un animal de même espèce hémorragié, au point où la survie spontanée est impossible, le sauve. Au contraire, un animal saigné dans les mêmes conditions et injecté avec du sérum isotonique ne survit jamais.

Les mêmes résultats ont été obtenus dix ans plus tard par David et

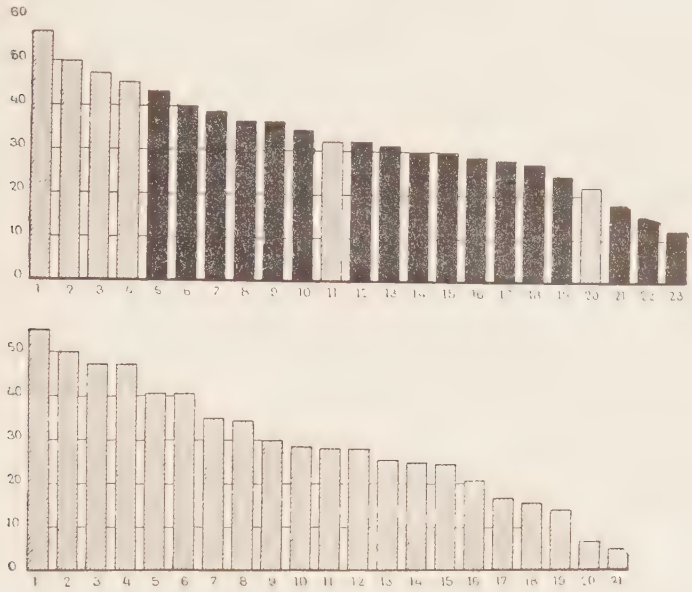

Fig. 1. — Expériences de Charles Richet, Brodin et Saint-Girons.

Chaque colonne représente une expérience sur un chien hémorragié ; selon qu'elle est noire ou grise, il y a eu mort (colonne noire) ou survie (colonne grise). Le graphique supérieur se rapporte aux chiens ayant reçu des solutions salines ; le graphique inférieur se rapporte aux chiens ayant reçu transfusion. La hauteur de la colonne indique les quantités (p. 100 de sang globulaire normal) qui restaient dans l'organisme de l'animal au moment de la transfusion.

On voit, dans la supérieure, qu'alors que la quantité de sang restante était supérieure à 45 o/o, il y a eu toujours survie ; mais qu'il y a eu toujours mort (sauf dans deux cas), lorsque la quantité résiduelle était inférieure à 45 o/o.

Au contraire, comme le montre la figure inférieure, après transfusion du sang ou de plasma, il y a toujours eu survie.

Curtis. Le critérium était pour eux aussi les grandes convulsions que présente le chien au moment où les carotides ouvertes ne donnent plus de sang. Leurs expériences ont été nombreuses et leur statistique a été la suivante : 77 o/o des chiens qui ont reçu le sérum pour tout traitement meurent, tandis que 6 o/o seulement des chiens transfusés succombent. Ces chiffres sont éloquents d'autant plus que les chiens après l'in-

jection de sérum reviennent momentanément à la vie, mais secondairement les signes du shock hémorragique reparaissent. Les chiens transfusés ne présentent pas cette rechute et après l'expérience semblent aussi vifs et bien portants qu'avant.

La grande expérience que constitua la guerre permet d'affirmer que ces résultats sont également valables pour l'homme. D'ailleurs en 1918, Ch. Richet, Brodin et Saint-Girons reprirent cette étude de façon rigoureuse, après avoir essayé de préciser l'importance d'une hémorragie, en déterminant la masse du sang. Leurs conclusions sont les suivantes : quand l'hémorragie est poussée suffisamment loin (70 o/o de la masse sanguine) pour que la mort soit certaine, sauf intervention efficace, il est exceptionnel que l'injection intraveineuse de sérums artificiels (salé, sucré, gommé, iso ou hypertoniques) amène la survie définitive de l'animal : on constate souvent une amélioration passagère, mais la mort survient en 24 heures au plus tard dans le collapsus, avec des phénomènes de diarrhée sanglante. Au contraire, si l'on pratique la transfusion de sang homogène artério-veineux ou citraté, la survie définitive est la règle, dans les mêmes conditions expérimentales.

Le graphique ci-dessus illustre bien les résultats obtenus. Sur 26 chiens saignés et traités au sérum, 6 seulement (20 o/o) survécurent, dont 4 après des saignées de moins de 55 o/o de la masse sanguine ; les 21 chiens transfusés ont tous survécu, même ceux qui ont subi une saignée de plus de 90 o/o de la masse.

Un point intéressant des travaux de Richet a été son étude sur l'efficacité du plasma sanguin. Chez le chien saigné, il obteint de bons résultats avec le plasma de chien. Avec le plasma de cheval, la survie est moins absolue et moins fréquente. La plasmothérapie est en tous cas plus efficace que l'usage de tous les sérums artificiels. La raison en est que le liquide ajouté à la masse sanguine ne reste pas dans les vaisseaux, il fuit à travers leurs parois et est absorbé par les tissus. Le relèvement de la tension obtenu par leur injection n'est donc que temporaire. Pour rester contenu dans les vaisseaux, il faut que le liquide injecté jouisse de propriétés physico-chimiques bien déterminées, et c'est pourquoi le sang et le plasma seuls peuvent remplacer le sang et le plasma.

Les sangs stabilisés. — L'expérimentation physiologique, confirmée par la clinique humaine montre la valeur absolue de la transfusion.

Cependant quoique Hayem, Richet aient vu toute la valeur de cette thérapeutique, ils ne l'ont pas conseillée et appliquée en pratique, parce qu'ils étaient gênés par des difficultés techniques. Hayem avait reconnu les dangers du sang défibriné, stable et ne connaissait pas les stabilisants sanguins.

Il faut arriver à la connaissance des sangs incoagulables, pour pouvoir injecter du sang vivant avec autant de facilité que n'importe quelle solution saline.

Sang citraté. — C'est Peckelharing, qui a montré la propriété du citrate de soude de retarder la coagulation du sang, puis Sabattani précise la nature des modifications causées par le citrate de soude et les différences qui distinguent le sang citraté des sangs rendus incoagulables par les oxalates ou fluorures alcalins.

Tandis que ces derniers corps précipitent les sels de calcium sous forme de précipités insolubles, décalcifient le sang, la citrate trisodique masque seulement les réactions du calcium, sans le précipiter, en immobilisant les ions calciques. Il suffit d'ajouter des sels de calcium au sang citraté pour faire reparaître la coagulation. Mais la suppression du calcium suffit à empêcher la transformation de la prothrombine en ferment coagulant actif, la thrombine, et le sang reste stable.

Par ailleurs, le sang citraté est un sang vivant. Il suffit d'ajoutér 3 o/oo de citrate de soude au sang pour obtenir cette stabilisation. Proposé par Hustin, en 1914, par Agote, Lewinsohn, la transfusion du sang citraté fut employée en France pendant la guerre grâce aux beaux travaux de Jeanbrau et de Hédon.

Le citrate de soude n'altère en rien les éléments figurés du sang, globules rouges, leucocytes, hématoblastes ; il ne change ni la viscosité ni le pouvoir fixateur de l'oxygène ; il ne modifie ni les anticorps ni les produits des glandes vasculaires endocrines ; expérimentalement, le sang citraté n'est pas toxique, enfin il ne change ni les temps de saignement ni les temps de coagulation du sang des individus transfusés.

Il faudrait employer le citrate à des doses énormes, au moins 15 grammes au lieu des 3 ou 4 nécessaires pour obtenir des symptômes d'intoxication, et encore, Hédon a-t-il pu arrêter immédiatement chez l'animal l'intoxication dué à la décalcification des centres nerveux en injectant du chlorure de calcium.

On a bien accusé le citrate de causer des réactions thermiques à la suite de la transfusion, voire la mort. Je puis affirmer personnellement après des milliers de transfusions, pratiquées surtout pour des affections médicales du sang que le citrate ne présente aucun inconvénient sérieux. Ma pratique confirme celles de nombreux auteurs, Jeanbrau, Rosenthal, etc.

Le sang stabilisé rapidement par le citrate me paraît très supérieur au sang pur qui, instable, s'altère dès qu'il sort des vaisseaux, d'autant qu'en cas de transfusions difficiles, la coagulation peut survenir avant qu'on ait pu terminer l'opération.

Autres sangs stabilisés. — On a proposé pour stabiliser le sang divers procédés.

Hustin pense obtenir une stabilisation plus sûre en utilisant un mélange à parties égales de sang et de sérum glucosé isotonique citraté à 0,20 o/o.

Dupuy de Frenelle mélange 200 centimètres cubes de sang à 500 centimètres cubes de sérum glucosé chaud qui retarde la coagulation.

L'adjonction de doses minimes de sulfarsénol (0,10 pour 100 centimètres cubes de sang) a été préconisée par Flandin et Tzanck.

Toutes ces techniques ont donné de fort bons résultats à leurs auteurs, mais elles n'ont pas détrôné à juste titre, nous semble-t-il, la stabilisation par le citrate de soude.

Transfusion de sang défibriné. — Quoique le sang défibriné offre les avantages d'être un sang stable, son emploi tenté longuement dans le cours du XIXe siècle a été rejeté de façon définitive. Le sang défibriné est dangereux. Les recherches récentes de Hédon ont montré que si on injecte à un animal quelques minutes après l'avoir saigné son propre sang défibriné, il meurt en quelques instants au milieu de phénomènes convulsifs. Pour enlever toute toxicité au sang défibriné, il faut que ce sang soit filtré, dilué, additionné de citrate de soude, et vieux d'au moins 24 heures. La transfusion du sang défibriné n'est donc pas une méthode pratique, elle est dangereuse et mérite de rester dans l'oubli.

Transfusion de sang animal. — Les premières transfusions faites au XVIIe siècle utilisaient des sangs de mouton ou d'agneau. Les désastres qui en résultèrent jetèrent le discrédit sur la transfusion qui fut interdite.

On sait que les sangs d'espèce animale différente réagissent les uns sur les autres, le plasma agglutinant d'abord, hémolysant ensuite les hématies de l'autre. L'existence de substances hétéro-agglutinantes et hétéro-hémolysantes explique ces interactions.

Cruchet et son élève Ragot dans des travaux très intéressants biologiquement, ont tenté d'en appeler du discrédit, qu'Hayem avait jeté à juste titre sur cette méthode qu'il qualifia d'antiphysiologique. Ils ont montré qu'on peut injecter sans grand danger de petites doses de sang animal à l'homme. Expérimentalement, ils ont repris la question et démontré l'importance de la lenteur avec laquelle la transfusion doit être faite et qu'elle pouvait ainsi être tolérée. Mais pour réels que soient les faits observés par ces auteurs, la renaissance de cette méthode ne se justifie pas. Chez les sujets à sang instable, à diathèse colloïdoclasique, chez certains anémiques en instance d'hémolyse, la sang humain peut déjà être difficile à faire tolérer ; comment supporteraient-ils des sangs étrangers ? Le progrès doit consister non à se servir de sangs étrangers, mais à chercher à mieux approprier, apparenter le sang d'un homme à celui d'un autre homme. Quoique la règle des groupes et les épreuves sanguines soient presque parfaites, c'est du côté d'une plus parfaite appréciation des sangs qu'il faut orienter les recherches, de façon à nous mettre à l'abri de toute surprise clinique fâcheuse et des accidents quelqu'exceptionnels qu'ils soient.

TECHNIQUE DE LA TRANSFUSION

La transfusion n'est plus une opération à proprement parler à partir du moment où elle est pratiquée de façon indirecte.

Les techniques directes sont abandonnées aujourd'hui même par les promoteurs de la méthode directe. Les procédés de suture directe d'artère à veine, de veine à veine n'offrent plus qu'un intérêt historique.

La transfusion indirecte est au contraire d'une technique toute simple. Chaque auteur emploie un procédé différent dont il s'accommode fort bien. Je me contenterai de dire comment j'opère.

Dans un premier temps, je recueille dans une capsule de porcelaine stérilisée où je verse une ampoule de 10 centimètres cubes d'eau citratée à 1/10, 300 centimètres cubes de sang. Ce sang est pris à la veine du coude par un gros trocart courbe de 20 dixièmes de millimètre. Pendant la réception du sang, on agite doucement avec un agitateur de verre. Le sang est recueilli et stabilisé en moins de quatre minutes, et je puis affirmer que cette stabilisation à l'air libre n'offre aucun inconvénient. Cette façon d'opérer était celle de Lewinsohn.

Dans un second temps, on injecte aussi lentement que possible ce sang dans les veines du récepteur. Je me sers d'une seringue de 100 centimètres cubes construite par Gentile : c'est la seringue urinaire avec piston en argent bien rodé; la seringue a des anneaux de prise qui fournissent un bon point d'appui pour l'injection. Sur la seringue s'adaptent les aiguilles, non au centre mais excentriquement, permettant l'injection jusqu'à la dernière goutte, sans que l'introduction d'air dans les veines soit possible. Deux seringues sont nécessaires pour la conduite de l'opération.

L'injection se fait de préférence dans les veines du coude, peu mobiles, exceptionnellement à la saphène externe, à la malléole. Chez le jeune enfant, on opère la transfusion soit dans les veines épicrâniennes, soit dans le sinus longitudinal, en passant à travers la grande fontanelle.

Divers appareils très ingénieux, tels que la seringue de Bécart, celle de Jubé permettent l'usage du sang pur non stabilisé, mais nécessitent une dextérité et une rapidité que tous les médecins ne peuvent avoir.

ACCIDENTS DE LA TRANSFUSION

Naturellement, il ne faut pas prendre comme donneurs des malades atteints de maladies infectieuses. On évitera le sang des tuberculeux à qui une saignée pourrait être préjudiciable. Les syphilitiques, même anciens, les paludéens, les individus fébriles seront laissés de côté. La réaction de Wassermann sera pratiquée chez tous les donneurs éventuels.

A. — ***Accidents mécaniques.*** — L'injection d'air dans les veines n'est pas à redouter avec notre seringue à canon excentré, et l'entrée de quelques bulles aériennes n'offre pas les dangers qu'on leur attribuait jadis.

Par contre, l'injection rapide d'une grande masse sanguine pourrait avoir des effets fâcheux pour l'appareil circulatoire. La dilatation aiguë du cœur pourrait survenir par effet de surprise (Jeanbrau). On évitera ces accidents comme d'autres plus graves, en pratiquant lentement l'injection et en n'injectant pas de trop fortes quantités.

B. — ***Accidents d'incompatibilité sanguine.*** — Ce sont en réalité les seuls qui soient importants. Presque tous les accidents sérieux dépendent de ce groupe (P. Emile-Weil et Isch-Wall).

Cliniquement, ils sont semblables à ceux qu'on observe chez l'animal ou qu'on observait chez l'homme en utilisant des sangs d'espèces différentes. Ils se présentent au cours même de la transfusion, avant qu'on ait injecté 100 centimètres cubes, quelquefois dès que 20 centimètres cubes ont pénétré dans le torrent circulatoire. Ce sont des changements de coloration du teint, pâleur de la face suivie de rougeur, ou vaso-dilatation généralisée suivie de vaso-constriction ; en même temps, le malade est angoissé, se plaint de soif d'air avec polypnée, de constriction du cou, ou bien de douleurs abdominales ou rénales. Parfois, le premier phénomène consiste en fourmillements dans les mains, la face, en bourdonnements d'oreille. Le pouls est tantôt normal, tantôt accéléré. Des vomissements, des convulsions peuvent également s'observer, mais on ne trouve jamais tous ces symptômes réunis. Les plus fréquents sont la soif d'air, l'angoisse, les douleurs rénales.

Si la transfusion est poursuivie malgré ces symptômes, des convulsions se produisent, le malade perd connaissance et peut tomber dans le coma. Un grand frisson avec fièvre élevée peut se produire et la mort survenir par arrêt de la respiration et collapsus cardiaque.

Dans des éventualités moins graves, le malade survit et l'on voit apparaître quelques heures plus tard, de l'hémoglobinurie plus ou moins intense, de l'anurie, et la mort surviendra de façon tardive par urémie, si le rein bloqué par l'hémoglobine du sang transfusé détruit ne retrouve pas ses fonctions.

On a signalé une albuminurie durable à la suite de cet accident, le rein sécrétant à nouveau mais restant lésé.

La dose du sang injecté importe surtout. L'on peut affirmer qu'on ne doit jamais, même en l'absence de tout examen préalable des sangs, causer de préjudice grave au receveur, si la transfusion est arrêtée, dès qu'il se plaint d'angoisse, de soif d'air, de douleurs rénales.

Mécanisme physiologique des accidents. — Tous ces accidents sont dus à la destruction des globules sanguins du donneur par les humeurs du receveur. Il y a agglutination, puis lyse des hématies, mise en liberté

de l'hémoglobine et d'albuminoïdes toxiques. On peut l'affirmer, d'une part, par la similitude clinique entre ces accidents et ceux que causent les sangs étrangers dans les organismes humain ou animal, d'autre part, par le fait qu'on les évite complètement grâce à l'étude minutieuse des sangs faite préalablement *in vitro*.

Certes le terrain joue un rôle dans la genèse de ces accidents, puisqu'on les observe beaucoup plus souvent chez les malades médicaux, anémiques, hémorragiques que chez les malades chirurgicaux, saignés en pleine santé par un trauma. Mais même chez les malades médicaux de bons examens de sang suffisent pour les éviter. Il ne faut pas redouter de voir survenir des chocs anaphylactiques, colloïdoclasiques ; le sang ne se comporte pas comme les sérums sanguins, dont l'injection intraveineuse est souvent dangereuse. La transfusion n'est redoutable que quand le sang employé est incompatible, et non par choc anaphylactique. Nous pouvons en donner les preuves suivantes :

1° Les transfusions répétées ne prédisposent pas à l'éclosion des accidents quels que soient les intervalles qui les ont séparées et les individus qui ont donné leur sang, qu'ils soient ou non de même groupe ou de groupe différent pourvu que ces sangs soient compatibles. J'ai pratiqué chez des anémiques graves des transfusions multiples, et dans un cas jusqu'à 28 transfusions en l'espace de deux ans.

2° L'apparition d'un accident, au cours d'une série de transfusions, ne sensibilise pas non plus l'organisme pour les transfusions ultérieures ; si on a observé un accident au cours d'une transfusion faite par erreur à l'encontre de la règle des groupes, le malade peut ultérieurement recevoir à un intervalle quelconque, sans inconvénient d'autres transfusions normales. Un accident ne provoque donc pas de sensibilisation et la première transfusion n'agit pas comme une injection préparante.

3° Beaucoup de mes malades étaient des instables sanguins, urticariens, hémogéniques, atteints d'une véritable diathèse d'instabilité sanguine ; ils ont pu cependant supporter sans inconvénients des transfusions répétées en nombre quelconque.

4° Même chez des malades injectés antérieurement de sérum et qui avaient eu des accidents sériques plus ou moins intenses, les injections de sang se sont montrées inoffensives. J'ai à plusieurs reprises injecté des sangs de convalescents de pneumonie injectés de sérum antipneumococcique à des pneumoniques graves ayant reçu auparavant du sérum antipneumococcique ; le bénéfice fut variable, mais jamais aucun incident de transfusion n'apparut.

5° Chez les malades ayant eu des accidents de transfusion, des cuti- et des intradermo-réactions pratiquées avec le sang du donneur restèrent toujours négatives.

C. — ***Accidents anaphylactiques.*** — J'ai un peu exagéré en disant qu'il n'y a pas d'accidents anaphylactiques à la suite de la transfusion.

Même en employant des sangs compatibles et de même groupe, on

peut observer non des accidents, mais des incidents qui peuvent être mis sur le compte de l'anaphylaxie ou de choc colloïdoclasique ou attribués à une incompatibilité relative non des globules mais des plasmas. J'ai vu, par exemple, une femme atteinte d'anémie splénique grave d'origine hémolytique, présenter deux fois de suite un violent urticaire avec de la fièvre pendant 24 heures après la transfusion du même sang, alors que six sangs différents, de même groupe, employés avant ou après ne causèrent aucun trouble.

Mais pratiquement ces incidents sont tardifs, légers, consistant seulement en une réaction thermique de quelques heures ou d'un jour, en prurit, en urticaire, et en malaises. Dans ces conditions on peut les négliger.

MOYENS D'ÉVITER LES ACCIDENTS

Comment peut-on éviter les accidents de la transfusion? L'étude des sangs est nécessaire et suffisante.

Il importe de savoir que le sang du receveur compte peu ou pas. Seul

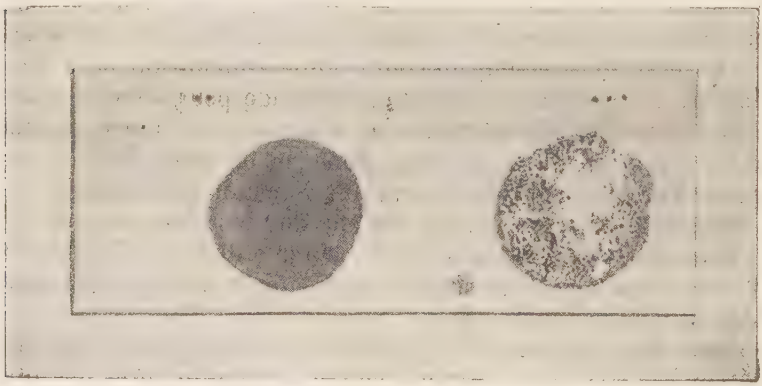

Fig. 2. — Aspect d'une lame sur laquelle on a déposé, à gauche, une goutte de sérum 2, et à droite, une goutte de sérum 3 ; on a mêlé à chacune de ces gouttes un peu de sang de groupe 2.

La figure montre les différences évidentes de l'aspect de la suspension homogène des globules rouges à gauche (agglutination négative), et de l'aspect de l'agglutination positive de ces mêmes globules à droite. L'erreur est impossible, l'interprétation s'impose, les globules appartiennent à un individu du groupe 2.

importe le sang du donneur. Quand le donneur est bien choisi, même chez les malades à sang instable, la transfusion est bien supportée. Mais il faut que ce sang ne soit ni agglutiné ni hémolysé dans l'organisme où on l'injecte.

Or, il y a dans l'espèce humaine des groupes divers de sang normaux : ces groupes sont au nombre de quatre. Dans certaines espèces animales, surtout chez les bovidés, plus rarement chez le cheval et le chien, même entre individus de même race, on peut observer aussi des phénomènes d'agglutination. Le bœuf ne supporte pas toujours bien les transfusions (Verge). Chez les singes, Landsteiner et Miller ont retrouvé l'existence de groupes au nombre de quatre comme dans l'espèce humaine.

Le groupe I, pratiquement négligeable (1 o/o), parce qu'exceptionnel, voit ses hématies agglutinées par les trois autres sangs II, III, IV. Le sérum I n'agglutine pas les hématies II, III, IV. Le groupe I est celui des receveurs universels, mais ne peut être utilisé que pour la transfusion du groupe I.

Le groupe II a des hématies agglutinées par le sérum III uniquement et IV, son sérum agglutine les hématies I et III (45 o/o).

Le groupe III a des hématies agglutinées par le sérum II et le sérum IV, son sérum agglutine I et II comme hématies (11 o/o).

Le groupe IV a des hématies qui ne sont agglutinées par aucun sérum, son sérum agglutine les globules des groupes I, II, III. C'est le groupe des donneurs universels (43 o/o).

Pratiquement, les groupes II et IV sont les groupes les plus fréquents ; ils représentent 88 o/o de l'humanité, si bien qu'on voit qu'on a beaucoup de chances de ne pas avoir d'ennuis, si l'on pratique d'urgence une transfusion sans examen préalable des sangs.

Par quelles méthodes peut-on mettre en évidence les groupes ? Il faut avoir des sérums des groupes II et III.

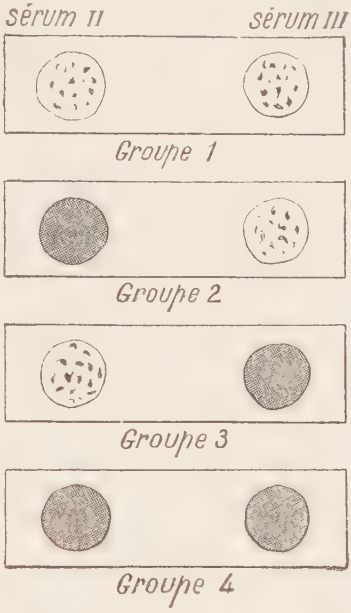

Fig. 3. — Recherche extemporanée du groupe d'un sujet par l'épreuve de Beth-Vincent.

Sur chaque lame on a déposé, à gauche, une goutte de sérum 2, à droite, une goutte de sérum 3. Sur chaque lame on a mélangé aux sérums des globules d'individus de chacun des 4 groupes. La figure montre l'aspect différent de chaque lame après agitation ; le diagnostic du groupe se fait ainsi de façon rapide et sûre.

Méthode de Beth-Vincent. — On dépose sur une lame porte-objet deux gouttes de sérum, à gauche celle de sérum II, à droite celle de sérum III. On mélange doucement après avoir mis une goutte du sang à catégoriser, en balançant la lame pour éviter la sédimentation. En quelques secondes, on voit s'il y a ou non agglutination.

S'il y a agglutination des deux gouttes, le sang examiné est groupe I,

s'il n'y a rien, du groupe IV, s'il y a agglutination dans la goutte II, le sang est du groupe III, s'il y a agglutination dans le sérum III, c'est un groupe II.

Les seuls inconvénients de cette méthode sont qu'elle nécessite la possession des sérums tests et aussi de temps en temps leur contrôle, car leur vieillissement peut entraîner des modifications de leurs propriétés agglutinantes (P. Emile-Weil et Lamy). Cela est facile pour le médecin transfuseur. Pour les autres la méthode directe plus longue doit être suivie.

Méthode directe. — On recueille dans une seringue contenant 1/2 centimètre cube d'eau citratée physiologique à 1 o/o de citrate du sang du receveur, on laisse sédimenter ce sang dans une éprouvette. Au bout de dix minutes; on peut obtenir du plasma, qui remplace le sérum et dans ce plasma on voit si les hématies du donneur sont ou non agglutinées. Si elles ne le sont pas, le sang est compatible, sans qu'on ait déterminé son groupe.

La méthode de Beth-Vincent suffit dans la plupart des cas. Les groupes II et III ne prêtent jamais à hésitation. Il n'en est pas de même des groupes I et IV, qui laissent place à des méprises. Pour ces groupes des études plus complètes sont nécessaires.

Pour le groupe IV, aucune difficulté, quand il n'y a aucune agglutination, mais s'il y en a une nulle et une douteuse, a-t-on affaire à un groupe IV, ou à des groupes II ou III? La question importe, car on n'a plus affaire à un donneur universel, mais à un donneur particulier et c'est là une cause d'accident. Le plus simple alors est de faire la preuve par l'emploi d'un sérum test IV ou bien de regarder le comportement direct entre sang du donneur et plasma du receveur. On peut aussi faire l'épreuve de Vincent après avoir lavé les hématies du donneur.

Outre les ennuis que peut causer l'existence de groupes ambigus ou intermédiaires, il en est qui résultent de la possibilité de changements de groupe. Ce sont là des faits signalés par Eden, qui sont rares mais indéniables. Je ne les ai pas observés plus de trois ou quatre fois. Ils ne se produisent guère qu'avec les sangs I ou IV. Ces changements de groupe s'observent quelquefois au cours de maladies ou à la suite de cures médicamenteuses.

La nécessité des examens de sang préalables, qui seuls mettent les malades à l'abri d'accidents est la raison pour laquelle la transfusion sauf cas d'urgence ne peut être mise entre les mains de tout praticien.

MODES D'ACTION DE LA TRANSFUSION

Le sang injecté est un tissu et un liquide tellement complexe que ses procédés d'action doivent être très multiples.

A. — ***Hématies et éléments figurés du sang.*** — L'élément globulaire tout d'abord se greffe véritablement dans le nouveau milieu où l'infusion le transplante. Ashby, Wearn et Warren par un procédé ingénieux que nous avons contrôlé ont pu démontrer leur survie dans l'organisme neuf pendant une durée variant de 15 à 40 jours. Ce procédé consiste en l'agglutination spécifique des globules du receveur et le maintien en liberté de ceux du donneur qui doivent être de groupes différents (II et IV, ou III et IV par exemple). Ce n'est donc pas aux dépens de l'hémoglobine des globules détruits que l'organisme trouve la possibilité de former de nouveaux globules, mais ce sont bien les globules transfusés eux-mêmes qui continuent leur vie et leurs fonctions physiologiques. Ainsi s'explique l'action bienfaisante étonnamment rapide de la transfusion dans tous les cas où le déficit globulaire entraîne une anoxhémie marquée.

Cette action globulaire est certainement celle que l'on peut le moins contester à la transfusion. C'est cette cytothérapie, qui sauve les hémorragiques, qui chez les grands anémiques relève pour un temps les fonctions déficientes, et qui chez certains intoxiqués fournit des remplaçantes aux cellules tuées physiologiquement (intoxication par l'oxyde de carbone).

B. — ***Plasma.*** — Il faudrait envisager successivement toutes ses propriétés biologiques pour montrer comment il peut venir en aide avec le sang transfusé à chaque propriété correspondante déficiente de l'organisme que l'on veut modifier.

a) Propriétés physiques. — Ses propriétés d'isotonicité, de densité, de viscosité, viennent dans la transfusion chez l'hémorragique remplacer idéalement le plasma perdu, et cette action vient renforcer pour relever la tension et maintenir l'équilibre vasculaire l'action cellulaire dont nous venons de parler. Le plasma injecté seul reste dans le torrent circulatoire au contraire des sérums isotoniques (Ch. Richet).

b) Propriétés coagulantes. — Ces propriétés ne sont que suspendues par l'adjonction de citrate de soude et se retrouvent dans l'organisme transfusé. L'action du plasma humain ou du sang chez les hémophiles, dont le sang se coagule avec un grand retard constitue une véritable expérience physiologique.

c) Propriétés hémopoiétiques. — Les propriétés hémopoiétiques du plasma normal sont certainement faibles par rapport à celles des globules rouges ; mais elles doivent tout de même ne pas être négligeables. Elles ont pu être mises en évidence de façon indéniable dans certaines conditions. Carnot et Deflandre les ont décelées dans le sérum des animaux réparant une saignée. J'ai d'autre part montré que le plasma des pléthoriques possédait vis-à-vis de l'homme ou du lapin d'intenses propriétés hématopoiétiques. Le sang des pléthoriques de ce fait possède une valeur exceptionnelle au point de vue de la transfusion.

d) Propriétés antitoxiques et antibactériennes. — Le sang de convalescent d'une maladie infectieuse, le sang d'un homme sain vacciné contre une infection donnée peut se montrer tout spécialement actif contre cette infection. Nous verrons plus loin les cas où cette méthode encore incomplètement étudiée a donné des résultats. C'est essentiellement le plasma qui est doté de ces propriétés.

e) Propriétés opothérapiques. — Elles sont beaucoup moins connues, mais il est bien probable que le plasma, partie du milieu intérieur joue un rôle de cet ordre. Le sang, qui transporte les produits de sécrétion des glandes endocrines, doit pouvoir aider au traitement des maladies de ces glandes. On a déjà étudié cette méthode dans le traitement du goitre exophthalmique.

INDICATIONS DE LA TRANSFUSION

On voit par quels multiples moyens d'action la transfusion peut agir. Cette méthode donne le plus puissant moyen de relèvement de l'organisme. On ne saurait donc s'étonner que la transfusion, intervention bénigne et sans aléa, ait été largement utilisée par les médecins en de nombreuses éventualités. Ce sont ses indications que nous allons passer en revue.

I. — ***Indications chirurgicales***. — A. — Les grandes hémorragies. — La transfusion se montre plus active que l'injection de sérums artificiels, elle-même si utile en ces circonstances. Elle a souvent un effet hémostatique dans les hémorragies inaccessibles, mais elle diminue surtout les dangers immédiats de l'anémie aiguë post-hémorragique et en facilite la réparation, de sorte qu'elle permet de sauver des sujets qui sans elle auraient succombé. En obstétrique, nombre de patients lui doivent la vie. Les succès sont un peu moins réguliers chez les blessés exsangues et shockés, mais le pronostic de la chirurgie de guerre en a cependant été modifié (55 environ sur 100 de guérisons (Jeanbrau, Goverts).

B. — Le shock. — Dans le shock, la transfusion apporte aux centres nerveux, les liquides normaux dont ils sont privés, aux tissus exsangues de l'oxygène; elle met en mouvement la masse sanguine immobilisée dans les capillaires. Elle est indiquée chaque fois que la pression artérielle maxima est basse, au-dessous de 9 centimètres (Pauchet). Il ne faut pas attendre pour y avoir recours (Pauchet).

C. — Soins pré- et post-opératoires. — Toutes les opérations graves, traumatisantes, devraient être précédées par la transfusion; elles sont alors infiniment mieux supportées. Au besoin, la transfusion pourra être répétée après l'opération.

Les malades anémiés qui doivent subir une opération doivent être transfusés; les suites opératoires sont différentes suivant qu'on est opéré avec 2, ou avec 4 millions de globules. L'anesthésie est aussi différemment tolérée.

Toutes les interventions qui peuvent faire craindre des hémorragies consécutives (chirurgie du foie et des voies biliaires) y gagnent en sécurité. Dans ces cas, il est bon de faire préalablement des examens complets du sang, de fixer les temps de saignement et de coagulation, et si l'on constate des anomalies sanguines, de les corriger par la transfusion.

II. — ***Indications médicales.*** — A. — Anémies. — Les diverses variétés d'anémie constituent l'indication la plus ancienne et la plus indiscutable de la transfusion. Elle est formelle dans toutes les anémies graves ou moyennes, et de préférence on y recourera rapidement.

Effets de la transfusion chez les anémiques. — On obtient par elle une amélioration immédiate; le malade se sent mieux, souffre moins de vertiges, des bourdonnements d'oreille et d'autres troubles nerveux. Cette amélioration est passagère ou durable et est en général parallèle à la montée du taux globulaire et à ses fluctuations.

La montée des hématies après la transfusion est variable selon les cas et l'on peut dire qu'il existe un véritable transfuso-pronostic dans les anémies. Les premières transfusions, dans certains cas, n'arrêtent pas la marche descendante des globules, puis elles stabilisent le taux de ceux-ci, durant un laps de temps et enfin dans les cas heureux chaque transfusion est suivie d'une montée globulaire de plus en plus stable au point que le malade peut recouvrer un sang normal.

L'examen des formules d'équilibre leucocytaire peut donner d'excellents renseignements sur l'influence efficace ou non des transfusions. On verra parfois dans l'anémie pernicieuse une formule aplastique se modifier et faire place progressivement à une formule de régénération sanguine.

Doses et répétition des transfusions. — Tandis que les Américains recommandent des doses massives, répétées de loin en loin (800 centi-

mètres cubes à 1 litre), la plupart des Français préfèrent des doses moyennes de 200 à 400 centimètres cubes. La répétition des transfusions, sera commandée par l'observation de l'état général des malades et l'examen de sang. Dès que le fléchissement de l'un ou de l'autre se fait sentir, on doit renouveler l'opération. On ne peut fixer ainsi d'intervalles, chaque malade ayant ses exigences particulières. En général, les intervalles dans les cas heureux vont en s'agrandissant et les transfusions s'espacent de plus en plus.

Transfusions dans les diverses variétés d'anémie. — On obtient d'excellents résultats dans les anémies consécutives aux maladies infectieuses, rhumatisme articulaire aigu, fièvre typhoïde ; une seule transfusion peut suffire pour obtenir une convalescence rapide et une réparation sanguine accélérée.

Par contre dans les septicémies aiguës ou lentes, telles que celle de l'infection puerpérale, de l'endocardite maligne streptococcique, on n'obtient que des résultats faibles ou nuls.

Dans les anémies d'origine syphilitique, il sera indiqué de joindre la transfusion au traitement spécifique, si l'anémie présente un certain degré d'intensité.

La transfusion possède une action de remontement dans les diverses variétés d'anémie suscitée par la tuberculose. Dans les cas d'infection grave, elle n'aura qu'une action passagère, mais dans des cas de moyenne intensité elle pourra être un appoint thérapeutique important.

Les anémies d'origine toxique se trouvent merveilleusement de la transfusion, à partir du moment où l'on peut supprimer la cause d'intoxication. J'ai pu guérir par plusieurs transfusions des anémies graves, où le nombre des hématies était tombé au-dessous d'un million, causées par l'arsénobenzol, par l'intoxication benzolique professionnelle.

Des anémies graves survenues au cours de néphrites azotémiques se sont bien trouvées de la transfusion, et cela malgré l'albuminurie, et l'hypertension, mais l'anémie seule a été influencée et non l'évolution de la néphrite elle-même.

Les anémies parasitaires sont heureusement influencées si l'on peut en même temps supprimer la cause de l'intoxication (ankylostomes, bothriocéphales).

C'est parce qu'il est souvent impossible d'extirper le foyer toxique que la transfusion n'agit que peu ou pas dans l'anémie grave causée par le cancer. S'il y a anémie moyenne, il sera au contraire très intéressant de pratiquer une transfusion avant une opération chirurgicale possible ou avant de tenter un traitement radiothérapique.

L'anémie type Biermer est une des principales indications de la transfusion. Son pronostic en a été transformé. Il faut recourir à des transfusions multiples, qui seront répétées tant que le sang n'a pas de tendance à s'améliorer de lui-même. On obtient ainsi de très longues rémissions.

Je possède trois cas d'anémies cryptogéniques graves guéris depuis trois ans, et un quatrième depuis un an, et de façon complète. Aucun traitement jusqu'ici ne m'avait donné un tel pourcentage d'amélioration ou de guérison.

Dans les anémies hémolytiques avec splénomégalie, je ne suis arrivé à un succès complet qu'en combinant avec les transfusions l'ablation chirurgicale de la rate ou sa destruction par la radiothérapie. L'ensemble des résultats a été remarquable.

Les chloro-anémies, si elles sont tant soit peu marquées, bénéficieront *a fortiori*, de la transfusion.

Les anémies de l'enfance et du nourrisson ont donné des succès éclatants à R. Labbé. Il est naturel qu'il en soit ainsi, les centres hématopiétiques de l'enfant ayant des forces réactionnelles supérieures à celles de l'adulte. Chez les athrepsiques, les nourrissons cachectiques, Labbé et Aisière, Rosenthal ont également observé une action eutrophique importante de la transfusion. Des doses de 20 à 30 centimètres cubes se montrèrent efficaces.

B. — Leucémies. — Les résultats de la transfusion sont nuls dans la leucémie aiguë. Dans les formes chroniques lymphatiques ou myélogènes, la transfusion peut parfois se montrer utile pour remonter l'état général ou combattre l'anémie causée à certains moments par la radiothérapie.

C. — Hémophilie. — La transfusion est le traitement de choix des accidents hémorragiques, sur lesquels on ne peut agir localement. Je lui donnerai la préférence sur le traitement sérique que j'ai préconisé. Mais les indications de celui-ci persistent pour le traitement préventif des accidents, ce traitement arrivant à donner la correction des lésions sanguines.

D. — Hémogénie. — Sauf à la suite de grandes hémorragies ayant déterminé une anémie grave, la transfusion se montre inférieure à ce qu'elle donne dans l'hémophilie et d'autres traitements lui sont préférables, en particulier l'injection de petites quantités de sang sous la peau.

E. — Syndromes hémorragiques. — La transfusion se montre souvent utile dans certains de ces syndromes, quelle que soit la cause toxique ou infectieuse. J'ai déjà dit les beaux résultats que j'ai obtenus dans l'intoxication arsénobenzolée, et dans l'intoxication benzolique. Oré avait également eu un vrai succès dans un cas d'intoxication phosphorée.

Les insuffisances hépatiques à forme hémorragique avec ou sans ictère grave, d'origine non plus exogènes mais relevant de lésions profondes du viscère pourront être l'occasion de transfusions. Les bons résultats seront l'exception et seulement momentanés.

F. — Infections. — La transfusion dans les infections aiguës s'est montrée le plus souvent inefficace. Au contraire, elle s'est prouvée favorable et souvent héroïque dans les infections subaiguës ou chroniques, là où l'organisme commençait à réagir et où il trouvait dans cette opération un auxiliaire à action décisive (Pauchet). Nombre d'infections ont été traitées par la transfusion : septicémies, streptococcies, infections urinaires, furoncles, infection puerpérale, diphtérie maligne, méningococcémies, rougeoles graves, grippes, cachexie palustre.

Les transfusions faites avec le sang de convalescents de la même infection semblent avoir donné de meilleurs résultats que la transfusion simple. Erysipèle, fièvre typhoïde, typhus exanthématique, rougeole, grippe ont été souvent heureusement transformés par cette thérapeutique.

Enfin on a pratiqué la transfusion du sang de sujets immunisés par vaccination préalable. C'est une méthode non jugée encore et à l'étude.

Chez l'animal, la transfusion a été tentée avec le sang de sujets convalescents d'une infection : Desliens aurait guéri d'une attaque grave d'anasarque un cheval malade par l'injection du sang d'un sujet convalescent de gourme. La fièvre aphteuse pourrait être prévenue par la transfusion de sang de sujets ayant résisté à la maladie (Verge).

G. — Intoxications. — Que les intoxications soient exogènes, résultant d'intoxications accidentelles, ou endogènes (azotémie, acidose, tétanie), il est logique dans ces cas de soustraire aux malades une certaine quantité de sang et de le remplacer par une quantité équivalente de sang pur. Les faits ont confirmé la théorie.

C'est dans l'intoxication oxycarbonée que les plus beaux succès ont été obtenus, pourvu que l'intervention ne soit pas faite *in extremis*. Il faut pratiquer une large saignée de 600 à 1000 centimètres cubes, suivie d'une transfusion équivalente (Libman et Ottenberg, Burger). Expérimentalement, Burger a guéri 75 o/o des chiens intoxiqués par l'oxyde de carbone, en les traitant par la transfusion, alors que tous les témoins non transfusés succombaient.

On a rapporté des succès analogues par la même thérapeutique dans des cas d'intoxications par le nitrobenzol (Nielsen, Loeb), dans l'intoxication par le chlorate de potasse (Bécart), dans l'intoxication par les champignons (*Amanites phalloides*) (Vignaud).

Dans les intoxications endogènes, nombreux sont les cas où une saignée suivie de transfusion a pu ressusciter ou prolonger des malades (urémie, éclampsie puerpérale, vomissements incoercibles de la grossesse).

Dans l'acidose diabétique, la transfusion du sang a été essayée sans résultats probants.

On voit les multiples indications cliniques que peut avoir la transfusion du sang. Son emploi chez les malades découle des données phy-

siologiques ; mais l'innocuité absolue de cette opération permet de réaliser sur l'homme de véritables expériences, utilisables par les physiologistes. Bien des points mis en lumière par le médecin mériteraient d'ailleurs d'être repris de façon méthodique par le laboratoire. Quoi qu'il en soit, nous pouvons affirmer que la transfusion est une de nos plus importantes conquêtes thérapeutiques, et que si elle peut connaître comme au XVIIe siècle une période d'engouement, elle ne risque plus comme alors de retomber jamais dans le discrédit (1).

(1) On trouvera la bibliographie complète de la question jusqu'à la fin de l'année 1923 dans le livre que nous avons publié en 1924 chez Masson et Cie : P. Emile-Weil et Isch-Wall. *La Transfusion du sang.*

SYSTÈME LACUNAIRE

Par Ch. ACHARD

Membre de l'Académie de Médecine, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Lorsque Bichat, créant l'anatomie générale, groupa les tissus d'après leurs caractères anatomiques et leurs propriétés physiques et physiologiques, il décrivit séparément le système cellulaire, le système séreux et le système synovial. Depuis, on a fait rentrer dans le système séreux le système synovial. Puis, à mesure qu'on a mieux connu la structure des membranes et le mécanisme des échanges organiques, on a trouvé des analogies entre le tissu conjonctif et les séreuses. Aussi m'a-t-il paru qu'il y aurait avantage à pousser plus loin la généralisation féconde de Bichat et à fondre trois de ses systèmes anatomo-physiologiques en un seul (1).

J'ai proposé pour ce vaste système le nom de système *lacunaire*, car il se compose morphologiquement de cavités closes et d'espaces d'étendue variée, mais distincts des cavités vasculaires, sanguines et lymphatiques. Cet ensemble de cavités discontinues contient la plus grande partie du liquide de l'organisme, répandu dans les interstices des cellules et des tissus, et surtout dans le tissu conjonctif et les cavités séreuses. La composition des liquides varie suivant les cavités lacunaires, mais on peut leur appliquer le nom générique de *sérosités*, parce qu'ils s'écartent peu par leurs caractères des épanchements pathologiques auxquels est depuis longtemps donnée cette appellation (2).

(1) Ch. Achard. Aperçu de la physiologie et de la pathologie générales du système lacunaire, Paris, 1924. — J'avais esquissé déjà cette conception du système lacunaire dans une série de publications, entre autres : Ch. Achard. Le mécanisme régulateur de la composition du sang. *Presse médic.*, 11 sept. 1901, p. 133 ; Le partage du liquide entre les milieux vitaux. *Sem. médic.*, 10 juill. 1907, p. 325 ; Pathogénie de l'œdème. *Journ. médic. franç.*, 15 janv. 1914, p. 5 ; Les échanges d'eau dans l'organisme. *Ibid.*, juill. 1922, p. 274.

(2) Ce nom me paraît préférable à ceux de plasma interstitiel, lymphe interstitielle, histolymphe, qui ont été parfois employés pour désigner seulement le liquide lacunaire du tissu conjonctif.

PHYSIOLOGIE NORMALE DU SYSTÈME LACUNAIRE

I

RÉSUMÉ D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE COMPARÉES

Le système lacunaire apparaît chez l'animal dès les plus bas degrés de l'organisation, précédant, dans l'ontogénie comme dans la phylogénie, les systèmes vasculaires du sang et de la lymphe.

Chez l'***embryon***, bien avant l'apparition du sang et des vaisseaux, le système lacunaire est représenté non seulement par les fentes intercellulaires, mais par des cavités (cavité de segmentation, archentère, cœlome).

Dans la ***série zoologique***, dès qu'un organisme se compose de plus d'une cellule, le liquide intercellulaire joue le rôle de milieu interstitiel, rudiment de milieu interne, qui tend à différer du liquide constituant, pour ces êtres inférieurs, le milieu externe. C'est le premier lien de solidarité entre les cellules.

Puis le liquide digestif, chez les Cœlentérés et les Spongiaires, remplit la fonction de liquide nourricier en se mélangeant avec le liquide interstitiel. Quand apparaît, chez les Echinodermes et les Annélides, un appareil circulatoire, le liquide interstitiel se mélange au sang et souvent les lacunes conjonctives forment un appareil intermédiaire entre les artères et les veines.

Chez les Vertébrés, l'indépendance s'achève entre le système lacunaire et le système vasculaire. A l'appareil vasculaire sanguin s'ajoute un appareil lymphatique, formé de capillaires clos, naissant par des culs-de-sac borgnes entre les cellules et au milieu des espaces conjonctifs. Dépendance anatomique du système circulatoire sanguin auquel il aboutit, le

système lymphatique se rattache physiologiquement au système lacunaire ; car si le sang est l'agent du transport à grande vitesse des principes utiles aux cellules et de leurs déchets, la lymphe, plus lente dans son cours, si elle amène au sang des globules blancs formés dans les ganglions, et certains principes nutritifs provenant des aliments par le département des chylifères, a surtout pour fonction de lui rapporter l'eau de réserve accumulée dans le système lacunaire, qu'elle draine selon les besoins afin de maintenir le volume de la masse sanguine.

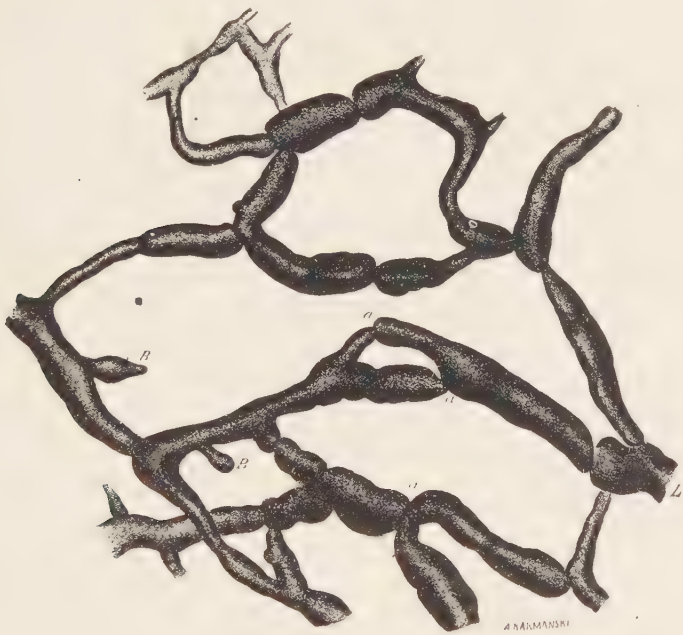

Fig. 1. — Réseau lymphatique de la peau d'un fœtus de porc, de 0 m. 18, montrant des bourgeons de vaisseaux en culs-de-sac borgnes, B, B. En *a*, *a'*, ces culs-de-sac, arrivés au contact, s'ouvrent les uns dans les autres (Injection au bleu de Prusse par piqûre) (D'après Ranvier)

C'est vraisemblablement le grand développement du système lacunaire qui, chez les animaux les plus élevés en organisation, conditionne celui du système lymphatique ; et le système vasculaire sanguin, comme ce dernier, n'est lui-même qu'un auxiliaire du système lacunaire. Il importe donc de rendre à ce système lacunaire, ancêtre des deux autres et plus nécessaire à l'organisme, la place qui lui revient, en dépit de la prééminence que les ouvrages classiques réservaient jusqu'ici au système vasculaire.

II

MORPHOLOGIE ET PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE DU SYSTÈME LACUNAIRE CHEZ L'HOMME

A. — *LES DIVERSES PARTIES DU SYSTÈME LACUNAIRE*

Chez l'homme et les mammifères supérieurs, le système lacunaire est fort complexe. Il est formé d'abord des fentes intercellulaires et des espaces aréolaires du tissu conjonctif, puis des cavités closes, grandes ou petites, dont Bichat composait le système séreux et le système synovial.

Les ***espaces intercellulaires*** renferment un liquide chloruré pauvre en albumine, comme je l'ai montré avec Aynaud (1). L'imprégnation histologique par les sels d'argent met en évidence ce liquide chloruré, car on peut à volonté empêcher ou reproduire la réduction de l'argent en déchlorurant ou rechlorurant le tissu.

Dans le tissu conjonctif, le système lacunaire est représenté par ce qu'on appelle les ***espaces conjonctifs***, considérés par Laguesse (2) comme de petites cavités closes, séreuses en miniature à parois fragiles, et par Nageotte (3) comme des aréoles communicantes, analogues à celles d'une éponge. Ce qui est bien établi, c'est que ces cavités lacunaires ne communiquent pas directement avec le réseau capillaire lymphatique, pas plus que les séreuses ne communiquent avec lui par des stomates, comme on l'admettait autrefois.

Le ***tissu sous-arachnoïdien*** forme en quelque sorte une transition entre les espaces conjonctifs et les cavités séreuses. Les espaces sous-arachnoïdiens ne sont, en effet, que des espaces conjonctifs agrandis qui se pro-

(1) Ch. Achard et M. Aynaud. Recherches sur l'imprégnation histologique de l'endothélium. *Arch. de méd. expérim.*, juill. 1907, p. 437.

(2) E. Laguesse. La structure lamelleuse et le développement du tissu conjonctif lâche chez les mammifères en général et chez l'homme en particulier. *Arch. de biol.*, 1921, t. 31, p. 173 ; Conséquences physiologiques et pathologiques de la constitution lamellaire du tissu conjonctif lâche. *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1921, p. 453. — J. Morel. Sur la persistance dans l'œdème de l'architecture lamelleuse du tissu conjonctif. *Thèse de Lille*, 1924.

(3) J. Nageotte. La boule d'œdème de Ranvier et la disparition de la trame dans le tissu conjonctif sous-cutané. *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 juill. 1922, t. 87, p. 439.

longent sur les vaisseaux par les gaines endothéliales périvasculaires jusqu'aux capillaires, et sur les nerfs par les gaines endothéliales neurales jusqu'aux ganglions rachidiens, ou même, selon quelques auteurs, encore plus loin, jusqu'au chorion de la muqueuse nasale sur le nerf olfactif et jusqu'aux cavités de l'oreille interne sur le nerf auditif.

Ces espaces sous-arachnoïdiens, qui contiennent le *liquide céphalo-rachidien*, ne communiquent pas avec la cavité séreuse virtuelle, comprise entre les deux feuillets de l'arachnoïde, ni avec l'espace conjonctif épidural, compris entre les deux lames de la dure-mère. Mais ils communiquent par les trous de Luschka et de Magendie avec la cavité de l'épendyme, histologiquement et embryologiquement tout à fait distincte, puisqu'elle dérive de l'ectoderme et qu'elle est tapissée d'un épithélium cubique reposant sur une assise névroglique.

Pourtant les deux liquides contenus dans les espaces sous-arachnoïdiens et dans la cavité de l'épendyme, c'est-à-dire dans les ventricules de l'encéphale, ne sont pas tout à fait identiques : Cestan, Riser et Laborde (1) ont trouvé dans le *liquide ventriculaire* un peu moins d'albumine et un peu plus de glycose ; mais ce ne sont que de légères différences.

Les liquides de l'oreille interne, la *périlymphe* de la rampe du limaçon et l'*endolymphe* du canal cochléaire, peuvent être considérés comme des dépendances du liquide céphalo-rachidien.

De même, dans les enveloppes de l'œil, les espaces conjonctifs péri-choroïdiens sont les homologues des espaces sous-arachnoïdiens.

En outre, les milieux de l'œil sont contenus dans des départements du système lacunaire. L'*humeur aqueuse* remplit la chambre antérieure et la chambre postérieure dont l'ensemble figure une grande cavité conjonctive. Elle paraît sécrétée ou plutôt transsudée par les procès ciliaires ; elle passe dans les lacunes de l'angle irido-choroïdien qui sont tapissées d'endothélium, et de là dans le canal de Schlemm qui communique avec les veines et joue le rôle d'un appareil lymphatique. Le *corps vitré* représente un tissu conjonctif très lâche et très ténu, gonflé de liquide, car sa charpente de fibrilles et cellules ne forme que les deux centièmes de son poids. Ce liquide, qui renferme un peu de matière collagène et de mucine, paraît provenir de l'humeur aqueuse et n'être qu'un liquide d'imbibition. Sa composition est très voisine de celle de l'humeur aqueuse et du liquide céphalo-rachidien.

Les ***membranes séreuses*** renferment des liquides qui diffèrent des précédents et qui, de plus, diffèrent entre eux. A vrai dire, on connaît mal leur composition physiologique parce qu'on ne peut guère les recueillir en quantité suffisante qu'à l'état morbide, en cas d'hydropisie ; mais il est bien vraisemblable que, dans le cas de simple transsudation, cette composition ne s'écarte guère de l'état normal.

(1) Cestan, Riser et Laborde. Recherches sur la physiologie pathologique des ventricules cérébraux chez l'homme. *Rev. neurolog.*, avril 1923, p. 353.

Le péritoine, le péricarde, les plèvres, la tunique vaginale, les gaines tendineuses, les bourses séreuses sous-cutanées ou intermusculaires contiennent des liquides riches en albumines et par là nettement différents des liquides précédents. Les synoviales articulaires renferment, en outre, une substance albuminoïde particulièrement visqueuse, la mucosine.

B. — *FORMATION DES LIQUIDES LACUNAIRES*

Ces différences de composition qu'on relève entre les divers liquides du système lacunaire ont donné à penser que la production de ces liquides résultait d'une sécrétion plutôt que d'une simple transsudation. En réalité, une paroi perméable et vivante modifie toujours d'une manière quelconque le liquide qu'elle laisse passer ; mais en ce qui concerne les parois du système lacunaire, ces modifications portent surtout sur le taux des colloïdes et l'on n'y aperçoit guère les phénomènes de transformation chimique ou même de simple concentration qui caractérisent vraiment l'acte sécrétoire.

On a pensé que le liquide céphalo-rachidien et le liquide épendymaire étaient des sécrétions des plexus choroïdes dont les cellules, situées au contact même des capillaires sanguins, montrent quelques aspects de cellules sécrétoires. Il semble pourtant qu'il n'y ait pas là une sécrétion véritable ; ces liquides diffèrent peu des « dialysats équilibrés » de Mestrezat et Ledebt (1), et les plexus choroïdes paraissent jouer surtout dans leur formation le rôle d'une très grande surface de transsudation.

Pour les liquides des cavités séreuses, qui renferment une proportion plus forte d'albumines, il paraît vraisemblable que ces différences tiennent principalement à la perméabilité plus grande de la paroi aux albumines. Mais il se peut que les cellules pariétales y ajoutent quelque chose et c'est ce qui est probable pour les synoviales articulaires où l'on trouve une mucosine qui ne paraît pas exister dans le plasma sanguin.

Si la formation des liquides lacunaires semble relever de la transsudation plus que de la sécrétion, il ne s'ensuit pas qu'il s'agisse d'une diffusion aussi simple que l'osmose étudiée *in vitro* avec les membranes inertes. Dans celle-ci, c'est un équilibre nouveau qui s'établit de part et d'autre de la membrane et le courant s'arrête quand cet équilibre est atteint. Dans l'osmose qui s'accomplit *in vivo*, et que j'ai proposé d'appeler **biosmose** (2), l'équilibre rompu tend constamment à se rétablir parce que, d'un côté de la membrane, le sang garde une composition presque uniforme en raison des phénomènes de régulation qui sont le propre de la

(1) W. Mestrezat et S. Ledebt. Sur la composition des dialysats équilibrés *in vivo*. *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 juin 1921, t. 85, p. 81.

(2) Ch. Achard, L. Gaillard et A. Ribot. Sur l'absorption péritonéale. *C. R. de la Soc. de biol*, 19 janv. 1907, t. 62, p. 90.

vie. Bien que les conditions essentielles de la diffusion soient les mêmes, et qu'elles dépendent dans les deux cas de la nature de la membrane, de la nature des liquides en présence et de leur renouvellement, ces conditions dans l'organisme vivant sont d'une telle complexité que leur valeur n'est pas facile à déterminer, de sorte que le résultat de la diffusion ne peut être déduit par le calcul et nécessite une étude expérimentale.

La membrane vivante n'est pas homogène et, de plus, varie dans sa constitution physico-chimique non seulement suivant les membranes, mais encore suivant le temps pour la même membrane. Parmi les trois sortes de membranes perméables de l'économie, séreuses, muqueuses et glan-

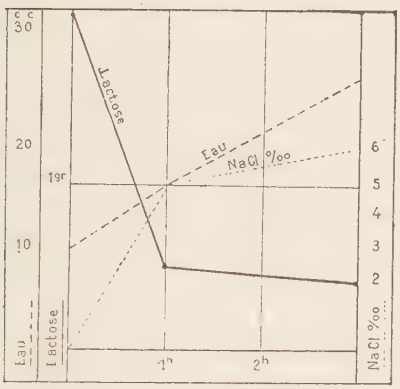

Fig. 2. — Absorption péritonéale d'une solution hypertonique de lactose chez 2 cobayes de même poids sacrifiés, l'un au bout d'une heure, l'autre au bout de trois heures. Pendant que le lactose diminue par absorption, de l'eau transsude, ainsi que du chlorure de sodium.

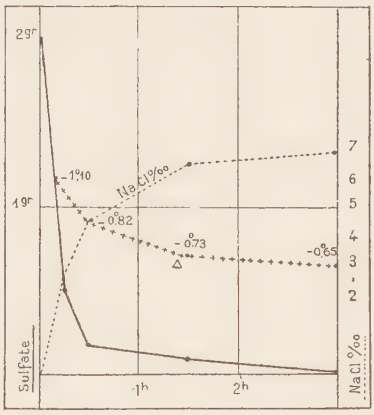

Fig. 3. — Absorption péritonéale d'une même solution hypertonique de sulfate de soude chez des cobayes de même poids, sacrifiés à des temps différents. Bien que le liquide péritonéal reste hypertonique, le chlorure de sodium afflue dans la séreuse.

des, ce sont les séreuses qui sont les plus simples et celles où les échanges se rapprochent le plus de la diffusion telle qu'on l'observe dans la dialyse.

Dans les liquides qui sont l'objet des échanges, tandis que les colloïdes sont en majeure partie arrêtés par ces membranes, les cristalloïdes passent en importante proportion, mais avec une inégale vitesse. Avec L. Gaillard (1) et A. Ribot, j'ai étudié autrefois ce passage et nous avions vu qu'il y avait entre les diverses molécules des différences en rapport avec leur nombre et leur poids ; nous avions aussi constaté que, tandis que des molécules introduites dans une séreuse s'absorbent, un courant

(1) Ch. Achard et L. Gaillard. Sur la transsudation de chlorure provoquée par l'injection d'autres substances dans les séreuses et dans les muqueuses. *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 mai 1904, p. 811.

inverse s'établit, qui fait affluer dans cette séreuse parfois de l'eau et toujours du chlorure de sodium, de sorte que le résultat est de ramener dans la composition troublée de la sérosité un état plus voisin de l'état normal. Winter (1) avait bien montré que l'afflux chloruré rétablissait l'équilibre osmotique et qu'il réalisait une *régulation physique* ; nos recherches (2) y ajoutaient que, cet afflux chloruré se produisant même quand le liquide était hypertonique, il avait pour conséquence une *régulation chimique*, ramenant dans la sérosité une composition minérale plus proche de la normale.

Aujourd'hui le problème est serré de plus près. L'on ne compte plus, dans les échanges, en molécules, mais en ions ; on sait que, comme dans un champ électrique, les ions se déplacent avec une inégale vitesse quand ils diffusent vers une solution qui leur offre des ions d'échange. Quand ce liquide contient du chlorure de sodium, l'anion passe avec une vitesse qui est en raison inverse de sa valence. Or, la concentration décinormale du liquide, qui est à peu près celle des milieux internes, paraît être la plus favorable au transport rapide des ions mono- et bivalents, qui sont les plus répandus dans l'organisme (3).

A la nature de la membrane et à la composition des liquides, il convient d'ajouter, parmi les conditions qui président aux échanges, l'influence du renouvellement des liquides et surtout du débit sanguin qui dépend de la pression du sang dans les capillaires et de sa vitesse, conditions soumises pour une large part aux actions vaso-motrices.

L'examen microscopique des capillaires sanguins sur le vivant (capillaroscopie) a montré que, dans un même réseau, certaines anses se remplissent et d'autres se vident alternativement. Il en résulte que les échanges entre le plasma du sang et le liquide lacunaire ne sont pas régulièrement continus, mais subissent un rythme alternatif. C'est donc grâce à l'existence du système lacunaire qui les baigne, que les cellules vivent dans un milieu dont les qualités physico-chimiques se maintiennent sensiblement uniformes.

A l'état normal, l'extravasation et la résorption de liquide plasmatique, c'est-à-dire les échanges entre le système vasculaire et le système lacunaire, sont régis par un équilibre de forces. Ces forces sont multiples et c'est de leur résultante que dépendent le sens du courant et son intensité.

Si le liquide vasculaire était simplement de l'eau, c'est la *pression*

(1) Winter. De la concentration moléculaire des liquides de l'organisme. *Arch. de physiol.*, 1896, t. 8, p. 114 ; De l'équilibre moléculaire des humeurs. Rôle des chlorures. *Ibid.*, p. 287.

(2) Ch. Achard et L. Gaillard. Rétention locale des chlorures provoquée par l'injection d'autres substances. *Arch. de méd. expérim.*, janv. 1904.

(3) W. Mestrezat et Y. Garreau. Rôle probable du chlorure de sodium dans les échanges ioniques entre le sang et les tissus. *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 mai 1925, t. 92, p. 1439.

hydraulique qui seule interviendrait, pour chasser du liquide des vaisseaux dans le système lacunaire. Mais le plasma sanguin contient des molécules et des ions cristalloïdes et des micelles colloïdales, qui exercent aussi leur action.

La *concentration moléculaire* agit en déterminant un courant d'eau de la solution la moins concentrée vers la plus concentrée. Les variations de cette concentration moléculaire ou pression osmotique des cristalloïdes peuvent se produire soit dans le sang soit dans les liquides lacunaires et, dans ces deux sortes de liquides, tantôt en plus, tantôt en moins.

Quant aux colloïdes, ils peuvent jouer leur rôle grâce à ce qu'on appelle, avec Starling (1), la *pression osmotique des protéines*. En irriguant, avec du sang défibriné, chez un animal, les deux membres symétriques, dont l'un avait reçu une injection d'eau salée dans le tissu conjonctif, cet expérimentateur constata que le sang qui avait passé dans le membre témoin revenait tel quel, mais que celui qui avait traversé le membre artificiellement œdématié revenait dilué par l'eau salée qui se résorbait. Il attribua ce fait à une attraction des liquides tissulaires par les protéines du sang retenues dans les vaisseaux dont les parois sont imperméables aux colloïdes. Il vérifia, avec un osmomètre dont la membrane était imperméable aux protéines et qui contenait du sérum, que ce sérum attirait une solution de chlorure de sodium à 1 o/o dans laquelle il avait plongé l'osmomètre, et il mesura la pression nécessaire pour arrêter la pénétration : cette pression correspondait à 3 à 4 centimètres de mercure.

Starling attribuait ce phénomène à la concentration des micelles protéiques, comparable à la concentration moléculaire des cristalloïdes. Mais pour Michaelis et pour Ostwald, c'étaient les sels adsorbés par les protéines qui en étaient la cause. J. Loeb (2) fait dépendre le phénomène de la teneur du milieu en ions H^+. Les protéines sont des substances électrolytes amphotères, qui sont combinées en proportions définies avec des acides ou des bases : ce sont des colloïdo-électrolytes et il n'y a pas lieu de distinguer entre colloïdes et cristalloïdes, mais seulement entre les corps qui se comportent comme les cristalloïdes et ceux qui se comportent comme les colloïdes, ceux-ci étant les corps dont l'un des ions n'est pas diffusible à travers une membrane. Lorsque les protéines sont dans un milieu dont le *p*H est voisin de 4,8, elles ne sont pas dissociées électriquement, elles n'ont pas de charge électrique, elles sont, comme on dit, au point isoélectrique, et c'est à cet état qu'elles subissent le plus facilement la floculation. Mais quand elles sont dissociées et qu'une membrane imperméable pour elles mais perméable à d'autres ions les sépare d'ions avec lesquels elles peuvent former des sels, il s'établit un courant jusqu'à ce que soit réalisé ce qu'on appelle un

(1) E. H. Starling. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *Journ. of physiol.*, vol. 19, 1895-1896, p. 312.

(2) J. Loeb. *Proteins and the theory of colloidal behaviour*. New-York, 1922.

équilibre de Donnan (1). Si l'anion adialysable de la protéine est un anion, c'est le cation de l'électrolyte extérieur qui est attiré, et inversement. Il en résulte que la membrane paraît avoir une perméabilité élective et qu'il n'y a pas, quand l'équilibre est atteint, égalité d'ions de chaque côté de la membrane.

On peut se rendre compte, par le schéma ci-dessous, que du côté de la membrane où les protéines agissent comme acide ou comme base, les ions de l'électrolyte situés de l'autre côté passent en partie du côté de la protéine et que, lorsque l'équilibre est atteint, c'est-à-dire qu'il y a autant de charges électriques d'un côté que de l'autre, il y a du côté de la protéine et en liaison avec elle un supplément d'ions acides ou alcalins.

Protéine+ Cl−		Protéine− Na+	
H+ Cl−	Cl− H+	Cl− Na+	Na+ Cl−

Ainsi la pression osmotique des protéines serait en réalité un équilibre de Donnan et les protéines agissent moins par leur concentration micellaire que comme colloïdes fixateurs d'électrolytes.

Toujours est-il qu'il y a un rapport entre cette pression osmotique des protéines et les déplacements des liquides situés de part et d'autre d'une membrane, dans le système vasculaire et dans le système lacunaire. La diminution de la pression osmotique des protéines dans le sang qu'on dilue jusqu'à ce que cette pression devienne inférieure à la pression hydrostatique de ce sang dans les capillaires, provoque une extravasation de liquide, comme l'a reconnu Bayliss (2). C'est ce qui fait qu'après une hémorragie, quand la pression hydrostatique du sang est tombée au-dessous de la pression osmotique des protéines, il se fait une abondante résorption de liquide extravasé. Aussi est-il indiqué, quand on fait, après une forte hémorragie, une injection saline, d'ajouter de la gomme à la solution pour que la pression osmotique des colloïdes intravasculaires se maintienne au niveau normal.

En somme, toute chute de pression hydrostatique au-dessous de la pression osmotique des protéines provoque l'afflux de liquide interstitiel et la dilution du sang, tandis que toute élévation de la pression hydrostatique au-dessus de la pression osmotique des protéines entraîne l'extravasation de liquide plasmatique et la concentration du sang (3).

Pour expliquer les échanges de liquide qui se font à l'état normal entre le sang et les liquides interstitiels, c'est-à-dire les sérosités lacunaires, Bayliss admet que les capillaires, dans leur trajet entre les artères et les veines, présentent trois zones :

(1) F. G. Donnan. Theorie der Membrangleichgewichte und Membranpotentiale bei Verandensein von nichtdialysierende Elektrolyten. *Zeitschr. f. Elektrochemie*, 1911, Bd. 17, p. 572.

(2) W. M. Bayliss. *Intravenous injection in wound shock*, 1918.

(3) F.-H. Scott. Factors influencing the interchange of fluids between blood and tissue spaces. *Americ. Journ. of physiol.*, 1917, vol. 44, p. 298.

Dans la première, la pression sanguine est supérieure à la pression osmotique des protéines, et du liquide plasmatique s'extravase ;

Dans la seconde, les deux pressions s'équilibrent et il n'y a pas d'échange de liquide ;

Dans la troisième, la pression capillaire devenant inférieure à la pression osmotique des protéines, une résorption de liquide a lieu.

On peut même concevoir que ce phénomène se règle d'une manière automatique, la pression hydraulique diminuant peu à peu le long du trajet du sang, tandis que la pression osmotique des protéines s'élève graduellement à mesure que du liquide plasmatique transsude.

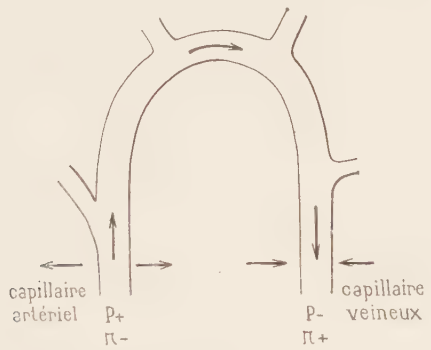

Fig. 4. — Schéma des échanges d'eau dans une anse capillaire. La direction des flèches indique le sens du courant. P, pression hydraulique. π, pression osmotique des protéines.

On peut résumer dans un schéma les forces dont la résultante détermine le sens des courants liquides, en représentant par P la pression hydraulique, par Δ la pression osmotique des cristalloïdes et par π la pression osmotique des protéines :

Système vasculaire	P → Δ ← π ←	Système lacunaire

Il est à remarquer que, dans les conditions physiologiques — et même le plus souvent dans les conditions pathologiques, — la pression P est toujours plus forte dans les vaisseaux que dans les espaces lacunaires et qu'il en est de même de la pression π. C'est donc surtout la résultante de ces forces opposées dans le sang qui détermine les courants d'extravasation et de résorption.

Quant au courant qui, des espaces lacunaires, dérive de l'eau dans les capillaires lymphatiques, vu la faiblesse de la pression osmotique des protéines des deux côtés de la très mince membrane qui les sépare, c'est probablement la pression hydrostatique qui en est le principal agent.

Comme le sang veineux, la lymphe a une composition variable suivant les territoires de l'organisme dont elle provient et qui, ayant chacun leur vie propre n'y déversent pas les mêmes produits. La lymphe n'est donc pas une simple transsudation du plasma sanguin. Celle du canal thoracique, mélange des lymphes régionales, renferme moins de protéines que le sérum sanguin, plus de chlorure de sodium, moins d'acide carbonique que le sang veineux et seulement des traces d'oxygène. Dans son trajet, la lymphe s'enrichit en albumine et en fibrinogène, ainsi qu'en lymphocytes. Sa concentration en ions H^+ diffère un peu de celle du sang dans le sens de l'alcalinité.

Il est probable que les liquides lacunaires sont, sous le rapport de l'acide carbonique, en équilibre avec la plupart des liquides sécrétés comme l'urine et la bile. Or ces derniers, de même que les sérosités pathologiques, renferment l'acide carbonique à une tension plus élevée que le sang veineux et que la lymphe du canal thoracique. Il est donc possible que de l'acide carbonique passe des liquides lacunaires dans le sang des capillaires, de sorte que la lymphe en contienne moins que ces liquides ; de plus, la lymphe des réseaux et des canaux peut aussi s'appauvrir en acide carbonique en traversant les ganglions.

L'abondance de la lymphe dépend de plusieurs conditions. Son débit s'accroît quand la masse liquide extravasée augmente et, par suite, quand la pression hydraulique s'élève dans les capillaires sanguins. L'injection dans le sang de solutions hypertoniques l'augmente et celle de solutions hypotoniques inversement la diminue. L'injection de peptone et des autres substances que Heidenhain appelait lymphagogues l'accroît aussi. Cet auteur admettait que ces substances facilitaient la sécrétion de la lymphe, tandis que Starling invoquait pour la formation de la lymphe de simples phénomènes de diffusion et la perméabilité spéciale des capillaires (1). Avec les réserves indiquées plus haut à propos de la formation des liquides lacunaires, il ne semble pas qu'on puisse voir dans la lymphogenèse les caractères propres d'une vraie sécrétion (2).

Toujours est-il que, du point de vue physiologique, on peut considérer la lymphe comme une voie d'excrétion pour le sang, ou plus exactement une voie de dérivation ; mais il s'agit d'une dérivation indirecte, par

(1) Heidenhain. Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. *Arch. d. ges. Physiol.*, 1891. — Starling. The influence of mechanical factors on lymph production and on the mode of action of lymphagogues. *Journ. of physiol.*, 1894-1895, vol. 16 et 17 ; On the absorption of fluid from tissue spaces. *Ibid.*, 1895-1896, vol. 19.

(2) La pression de la lymphe du canal thoracique, chez le chien anesthésié à l'éther, est évaluée par Cl. S. Beck *(Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, juillet 1924) à 14 mm de mercure avec un maximum de 30 et un minimum de 1,4. Elle varie par la compression de l'abdomen et autres circonstances mécaniques, et aussi par l'action des lymphagogues. Elle s'élève après une injection hypertonique dans le sang, mais non après une semblable injection dans les muscles ou sous la peau, parce que l'absorption ralentit alors la pénétration dans le sang et permet une dilution régulatrice.

l'intermédiaire des liquides du système lacunaire dans lequel l'appareil lymphatique plonge ses racines.

C. — *ROLE PHYSIOLOGIQUE DES LIQUIDES LACUNAIRES*

La composition différente des liquides contenus dans les divers départements du système lacunaire, et qui porte surtout sur le taux de leurs albumines, est en rapport avec leurs fonctions particulières.

J'ai divisé, avec Ch. Foix (1), en 1909, ces liquides en deux catégories, suivant leur ***rôle mécanique***.

1° Les SÉROSITÉS DE GLISSEMENT, qui servent à faciliter les déplacements des organes et qui doivent à leur richesse en albumines la viscosité favorable à cette fonction : ce sont les liquides contenus dans toutes les cavités séreuses, grandes ou petites.

2° Les SÉROSITÉS DE REMPLISSAGE OU DE SOUTIEN, pauvres en albumines, qui servent à matelasser les organes que sépare le tissu conjonctif, à donner aux tissus leur souplesse et leur laxité, à protéger contre les actions mécaniques les organes délicats tels que les centres nerveux, l'appareil visuel, l'appareil auditif. Ainsi le liquide céphalo-rachidien non seulement protège les centres nerveux à la manière d'un tampon, mais il les allège de telle sorte que leur masse, pesant hors du liquide 1.093 à 1.182 grammes, ne pèse plus dans le liquide que 26 à 39 grammes. On en peut rapprocher le liquide amniotique dont le rôle est le même à l'égard du fœtus qui s'y trouve immergé ; sans doute le poids à porter par l'organisme maternel n'en est pas diminué, mais les chocs résultant des violences diverses en sont très atténués pour le fœtus immergé.

On remarquera que les sérosités de soutien sont normalement en quantité relativement importante par rapport aux cavités qui les renferment et qui s'en trouvent toujours à peu près remplies : c'est, en effet, par leur volume précisément que ces liquides sont utiles. Au contraire, les sérosités de glissement, bien loin de remplir leurs cavités, ne s'y trouvent qu'en très petite quantité à l'état normal, et quelques gouttes de liquide visqueux suffisent à donner aux membranes séreuses la lubréfaction nécessaire aux glissements des organes qu'elles revêtent.

Mais la physiologie du système lacunaire ne se limite pas à ces fonctions particulières d'ordre mécanique. Elle comprend aussi des fonctions plus générales.

Le système lacunaire concourt de la façon la plus active à la ***régulation sanguine***. Il offre, en effet, à la circulation du sang une voie de dériva-

(1) Ch. ACHARD et Ch. FOIX. Le pouvoir leuco-activant des sérosités. *C. R. de la Soc. de biol.*, 12 juin 1909, t. 66, p. 982.

tion toujours prête à recevoir le trop-plein de l'eau, comme l'excès des molécules et des ions. Sans doute, à l'état normal, les émonctoires assurent la sortie de tout ce qui est en surcharge dans le plasma sanguin, comme aussi l'absorption digestive et pulmonaire pourvoit à la rentrée de tout ce qui est en défaut. Mais le jeu des émonctoires n'est pas instantané, celui de la digestion n'est pas continu, de sorte que le système lacunaire est souvent une étape intermédiaire et opportune entre l'entrée des substances dans le sang et leur sortie définitive hors de l'organisme, comme il est aussi une réserve utile où le sang peut puiser pour sa réparation. L'extensibilité considérable de ce système et sa très grande capacité, très incomplètement remplie à l'état physiologique, lui permet, d'ailleurs, sans aucune gêne, soit l'accumulation en réserve d'une importante quantité d'eau flottante et de substances dissoutes, soit leur évacuation dans les vaisseaux.

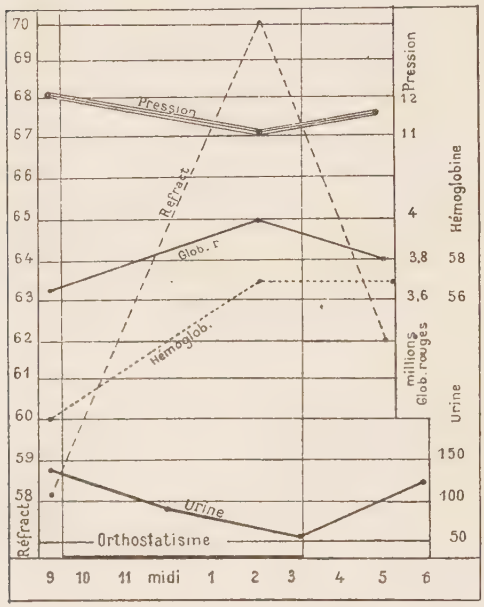

Fig. 5. — Effets de l'orthostatisme. Après le passage de la position couchée à la position debout, on voit se produire : 1° une concentration du sang, caractérisée par l'élévation de l'indice réfractométrique du sérum (augmentation des albumines) et l'augmentation du taux des globules rouges (hématimétrie) et de l'hémoglobine (chromométrie) ; 2° un abaissement léger de la pression sanguine ; 3° une diminution des urines.

Ainsi le système lacunaire concourt à régler la masse du sang et par là la pression hydraulique, la concentration moléculaire, c'est-à-dire la pression osmotique du sang et aussi la composition saline et la teneur du plasma en cristalloïdes.

De ce rôle régulateur à l'égard du plasma sanguin, l'on a maintes preuves expérimentales. L'une des plus simple est l'expérience que nous avons faite avec Loeper (1) et qui consiste à lier temporairement les uretères d'un animal et à lui injecter dans les veines une substance simple telle que le chlorure de sodium : ne pouvant s'éliminer, ce sel ne reste pourtant pas en excès dans le sang, il passe dans les tissus, c'est-à-dire qu'il s'extravase dans le système lacunaire, avec l'eau nécessaire à

(1) Ch. Achard et M. Loeper. Sur le mécanisme régulateur de la composition du sang et ses variations pathologiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 mars 1901, p. 382. — M. Loeper. Mécanisme régulateur de la composition du sang. *Thèse de Paris*, févr. 1903.

sa dilution physiologique ; puis, la ligature une fois levée, il est alors excrété par les reins après avoir repassé dans le sang. Chez l'homme même, on peut, à la suite d'injections hypertoniques de glycose, par exemple, qui élèvent le sucre sanguin, observer la dilution du sang qui se produit rapidement, sans ingestion aqueuse, par le simple afflux dans les vaisseaux d'eau de réserve venue du système lacunaire, et qui rétablit la concentration normale du plasma (1). On peut dire que toute élévation de la pression hydraulique dans les capillaires, comme nous l'avons vu plus haut, chasse de l'eau hors du sang, c'est-à-dire en provoque l'extravasation dans le système lacunaire. Le simple passage de la position couchée à la position debout, comme je l'ai vu avec R. Demanche (2), a même pour effet, en gênant momentanément la circulation veineuse de la veine cave inférieure, d'entraîner une certaine quantité de liquide hors du sang et de provoquer une légère concentration du plasma sanguin.

Inversement, quand une perturbation survient dans une partie quelconque du système lacunaire, sous le rapport de la quantité du liquide ou de sa composition, des échanges se produisent avec le sang, qui tendent à ramener les conditions normales. Rien n'est plus facile que d'en donner la démonstration, comme je l'ai fait avec L. Gaillard (3), en injectant dans le péritoine des solutions diverses. On peut provoquer, par de simples variations quantitatives et qualitatives des molécules et des ions introduits, des afflux d'eau et de chlorure de sodium venus du sang et qui, s'ajoutant à la résorption, aident à rétablir à la fois la concentration moléculaire totale et la composition saline du milieu troublé.

Les liquides lacunaires jouent aussi, dans les espaces intercellulaires pour les cellules fixes et un peu partout pour les cellules mobiles, le rôle important de ***milieu nourricier***. Ce sont eux qui apportent aux éléments anatomiques les matériaux de l'assimilation et qui emportent les déchets de leur désassimilation. Toutes ces substances sont, d'ailleurs, dissoutes, les colloïdes ne pénétrant point dans la masse colloïdale de ces éléments et les albumines des milieux internes ne servant point à la nutrition. C'est ce qui explique que les phénomènes de la nutrition cellulaire se passent dans des liquides très pauvres en albumi-

(1) C'est aussi l'afflux d'eau lacunaire dans le sang à la suite d'injections salines hypertoniques qui rend compte de la diminution immédiate et passagère du débit de la lymphe, constatée par Dubois et qui suit ces injections, avant que se produise l'accroissement plus tardif de ce débit. Ch. Dubois. Sur le ralentissement initial du cours de la lymphe à la suite d'injections salines hypertoniques. *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 mars 1906, p. 588.

(2) Ch. Achard. Le partage du liquide entre les milieux vitaux. *Sem. médic.*, 10 juill. 1907, p. 325.

(3) Ch. Achard et L. Gaillard. Rétention locale des chlorures provoquée par l'injection d'autres substances. *Arch. de méd. expérim.*, janv. 1904 ; Sur la transsudation de chlorure provoquée par d'autres substances dans les séreuses et dans les muqueuses. *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 mai 1904, p. 811.

nes. Il serait fort intéressant pour l'étude de la nutrition cellulaire de pouvoir fixer exactement la composition de ces liquides que nous ne connaissons guère qu'à l'état pathologique ; il est, d'ailleurs, vraisemblable que le liquide d'œdème s'en rapproche beaucoup : or, si l'on met à part sa faible teneur en albumines, sa composition en cristalloïdes rappelle de près celle du plasma sanguin.

Il est un département du système conjonctif où, sans qu'il y ait de lacunes, d'aréoles ou même de fentes intercellulaires, la substance fondamentale est pourtant imbibée d'un liquide identique au liquide lacunaire des espaces conjonctifs : c'est le cartilage. Nous avons montré avec Aynaud, par l'imprégnation à l'argent, que la réduction de ce métal dans sa substance fondamentale était due, comme dans les fentes intercellulaires, à la présence d'un liquide chloruré. C'est ce liquide d'imbibition qui sert de milieu nourricier aux cellules cartilagineuses, comme le liquide intercellulaire aux autres cellules. Il est remarquable que ce liquide nutritif, analogue à celui des espaces conjonctifs et comme lui constitué surtout de solutions de cristalloïdes, permette aux cellules cartilagineuses de former des albumines de remplacement, du glycogène, des matières grasses et, comme je l'ai vu dans un cas de mélanose généralisée, du pigment mélanique (1).

Parmi les principes constituants des humeurs dans l'organisme vivant, les ALBUMINES résistent aux réactions chimiques simples et ne sont guère attaquées que par les ferments. Par leur viscosité, elles gênent plutôt les échanges osmotiques qu'elles ne les favorisent (2), et leur rôle paraît consister pour une part importante dans le maintien de cette viscosité, tant dans les sérosités que dans le plasma sanguin. Dans le sang, la pression osmotique des protéines, liée, comme nous l'avons dit, au taux et à la nature des albumines, contribue à maintenir la masse du sang et à régler l'extravasation. Le fibrinogène protège aussi le sang contre les hémorragies en déterminant la formation du caillot obturateur. Mais dans les humeurs interstitielles qui servent à la nutrition, la présence d'une quantité notable d'albumines ne paraît pas utile, et c'est ce que montre en effet, la sérosité d'œdème, image très approchée sans doute de la sérosité normale des espaces conjonctifs. En recherchant, avec Ch. Foix (3), l'activité leucocytaire, nous avons constaté qu'elle était aussi grande dans les sérosités que dans le sérum ou le plasma.

En outre, grâce à leur stabilité, les albumines des humeurs sont le support colloïdal de diverses propriétés importantes. Telles sont les *propriétés spécifiques* (4), qui donnent à l'individu sa marque propre, qu'il

(1) Ch. ACHARD. Mélanose du tissu cartilagineux. *Bull. de la Soc. anatom.*, 21 déc. 1888, p. 1011.

(2) André MAYER. Rôle de la viscosité dans les phénomènes osmotiques et dans les échanges organiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 déc. 1901, p. 1138.

(3) Ch. ACHARD. Vitalité, résistance et activité des globules blancs dans les maladies. *Sem. médic.*, 3 nov. 1909, p. 517.

(4) Ch. ACHARD et R. BENSAUDE. Sur la présence de la propriété agglutinante dans

apporte en naissant et qui caractérisent l'espèce, celles aussi qu'il acquiert en réagissant contre divers éléments étrangers et qui témoignent de ses immunités et de ses prédispositions (*anticorps*). Telles sont aussi d'autres propriétés non spécifiques, l'alexine ou *complément*, le *pouvoir leuco-activant* (1). Aussi le plasma sanguin possède-t-il, en général, ces propriétés à un plus haut degré que les sérosités et, parmi ces dernières, c'est plutôt dans les liquides des cavités séreuses qu'on les trouve, que dans les sérosités pauvres en albumine, comme le liquide céphalo-rachidien, l'humeur aqueuse, le liquide d'œdème. D'ailleurs, la dialyse, la filtration sur porcelaine s'opposent au passage de ces propriétés.

Les FERMENTS (2) qu'on trouve dans le sérum sanguin passent avec plus ou moins de difficulté dans les sérosités, mais ne sont peut-être pas sous la même dépendance des albumines. S'il en est qui se rencontrent plutôt dans les exsudats que dans les transsudats, c'est probablement parce que les membranes enflammées les laissent plus aisément passer. Il y a des ferments, comme la catalase, qui sont inhérents aux globules et manquent dans les sérosités pures (3).

Les cristalloïdes dérivés des protéines, les ACIDES AMINÉS, très peu abondants dans le plasma sanguin, ne le sont pas davantage dans les sérosités : la plupart de ceux que produit la digestion des protéiques sont utilisés dans le foie pour former de l'urée ; il n'en parvient qu'une faible quantité aux cellules dont les besoins, pour la reconstitution de leurs albumines, sont eux-mêmes assez faibles.

Les dérivés des CORPS GRAS ne sont pas non plus en forte proportion dans les liquides interstitiels. Les cellules ne paraissent pas en utiliser beaucoup pour leur nutrition et celles qui en contiennent des quantités notables les accumulent sous forme de graisse de réserve. Il résulte même de recherches de Grigaut et Dejace (4) que le sang, à son passage dans les capillaires, s'enrichit en graisses et que cette lipogenèse s'accomplit dans la plupart des tissus, sauf le foie et le poumon où se fait une lipodiérèse importante, mise en lumière par les travaux de Roger et Léon Binet.

En revanche, les liquides interstitiels renferment un taux notable de

le plasma sanguin et divers liquides de l'organisme. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 28 sept. 1896, t. 123, p. 503. — DIEULAFOY, WIDAL et SICARD. Rech. sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 29 sept. 1896, p. 346.

(1) Ch. ACHARD et Ch. FOIX. Le pouvoir leuco-activant des humeurs. *C. R. de la Soc de biol.*, 5 déc. 1908, t. 45, p. 533 ; Le pouvoir leuco-activant des sérosités. *Ibid.*, 12 juin 1909, t. 46, p. 982.

(2) A. CLERC. Contrib. à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin. *Thèse de Paris*, 1902. — M. WEINBERG. Propriétés antiprotéolytiques du sérum humain, *in Traité du sang* de A. GILBERT et M. WEINBERG, t. 2, 1921.

(3) A. LAWINSON et F. C. BECHT. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 8 mai 1920, n° 19.

(4) A. GRIGAUT et J. DEJACE. Le cycle des matières grasses dans l'organisme. *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 juill. 1925, t. 93, p. 511.

GLYCOSE (1). Ce taux varie suivant les sérosités. Il semble, d'après l'étude des transsudats pathologiques, qu'il y en ait ordinairement un peu moins que dans le plasma, l'écart étant un peu moins sensible dans les ascites que dans les épanchements pleuraux. Mais les liquides dont la composition se rapproche le plus de celle du milieu intercellulaire en contiennent normalement un peu moins que le sang : dans le liquide céphalo-rachidien, où sa proportion est d'environ la moitié de celle du sang, elle équivaudrait, selon Mestrezat, au taux du sucre libre du plasma (2). Or le glycose est un aliment de combustion rapide, utilisé facilement et largement par certains éléments anatomiques, notamment les muscles, et cette avidité des tissus pour le sucre est bien en rapport avec son taux dans le liquide qui les baigne.

De même les SELS MINÉRAUX sont en proportion importante dans les liquides interstitiels, où leur présence, à des taux très voisins de ceux du plasma, est indispensable au maintien de la structure cellulaire et à l'activité des tissus.

C'est aussi cet équilibre minéral qui assure aux liquides lacunaires le maintien d'une **réaction ionique** très voisine de celle du plasma. J'ai pu m'assurer, dans des expériences faites avec Henri Bénard, par la méthode électrométrique, qu'en injectant dans le péritoine des solutions salines assez fortement acides ou alcalines, on voit le retour à la réaction normale se faire assez rapidement.

Or, on connaît aujourd'hui le rôle très important de la réaction ionique dans de nombreux actes de physiologie cellulaire, tels que l'imbibition, la contraction des muscles, l'action des ferments.

C'est aussi la régulation minérale qui assure dans les liquides interstitiels la constance de la **pression osmotique**.

L'importance de cette régulation de la concentration moléculaire est grande en biologie générale. Presque nulle chez les Invertébrés marins, elle apparaît avec plus de netteté chez les Invertébrés d'eau douce qui conservent une concentration saline relativement forte. Mais chez ces animaux, le milieu intérieur se trouve dans une dépendance étroite du milieu extérieur. A mesure que, dans la série animale, se développent les organes qui contiennent les milieux internes, on voit ces milieux acquérir une indépendance de plus en plus grande à l'égard du milieu extérieur et, comme toujours, le perfectionnement anatomique a pour corollaire le

(1) C. HEGLER et O. SCHUMM. Ueber den Zuckergehalt von Transsudaten und Exsudaten. *Med. Klin.*, 1913, n° 44. — W. DENIS et A. S. MINOT. The non protein constituents of edema fluids. *Arch. of int. med.*, déc. 1917, vol. 20, p. 879. — Ch. ACHARD et J. THIERS. Le sucre dans les épanchements de la plèvre et du péritoine. *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 fév. 1923, t. 88, p. 252. — A. CHAUFFARD, P. BRODIN, P. ZIZIN et A. GRIGAUT. La diffusion du glucose dans l'organisme. *Ibid.*, 21 avril 1923, t. 88, p. 1022.

(2) M. POLONOWSKI et E. DUHOT. Sucre libre du sang et du liquide céphalo-rachidien. Réun. biolog. de Lille, 11 avril 1921. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 84, p. 687. — W. MESTREZAT. Glycémie et glycorachie. *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 juin 1923, t. 89, p. 289.

perfectionnement physiologique. Aussi a-t-on pu, à l'exemple de Höber et de R. Quinton, et comme on l'a fait pour la température du corps, distinguer entre les animaux deux groupes suivant que la concentration moléculaire de leurs milieux internes est variable (*pœcilo-osmotiques*) ou constante (*homéo-osmotiques*).

Les changements de la pression osmotique entraînent des altérations des éléments anatomiques. D'une façon générale, l'abaissement de cette pression les gonfle et son élévation les rétracte. Ce dernier phénomène avait été d'abord étudié sous le nom de plasmolyse par H. de Vries sur les cellules végétales. Calugaréanu (1) l'a constaté sur les cellules du cartilage. Castaigne et Rathery (2) ont observé *in vitro* les modifications des cellules tubulaires du rein dans les solutions hypertoniques et hypotoniques. Avec Loeper et Paisseau (3), je les ai étudiées sur les leucocytes et d'autres éléments, et *in vivo* sur les épithéliums du rein et de l'intestin et sur les cellules nerveuses, en faisant chez des animaux des injections massives de solutions hypertoniques ou hypotoniques. Nous avons été amenés ainsi à distinguer les altérations dues au changement de la pression osmotique (*tonolyse*), et celles qui sont l'effet d'une action toxique de la substance injectée (*toxolyse*).

Fig. 6. — Rein de lapin après l'injection intra-veineuse d'une solution hypertonique de chlorure de sodium, suivie de diurèse. Les tubes contournés sont largement béants. L'épithélium est aplati; sa bordure en brosse est très nettement striée.

Ce sont surtout, parmi les solutions simples, celles du chlorure de sodium qui semblent le mieux assurer le maintien de la structure; quant à l'activité cellulaire, elle paraît réclamer beaucoup plus impérieusement la pluralité des substances dissoutes. C'est là le principe des solutions conservatrices employées pour maintenir les propriétés des tissus et pratiquer les injections thérapeutiques de sérums artificiels.

En étudiant les leucocytes humains, j'ai constaté avec Louis Ramond (4) que leur aspect morphologique était mieux conservé dans des solutions de

(1) D. Calugaréanu. Phénomènes de plasmolyse observés dans la cellule cartilagineuse. *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 mars 1903, p. 315.

(2) J. Castaigne et F. Rathery. Action exercée *in vitro* par les solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal. *Arch. de méd. expérim.*, sept. 1903, p. 669.

(3) Ch. Achard et M. Loeper. Résistance cellulaire aux solutions isotoniques de diverses substances. *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 mars 1904, I, p. 556. — Ch. Achard et G. Paisseau. Altérations cellulaires produites par les grandes injections salines hypotoniques et hypertoniques. *Ibid.*, p. 558; Tonolyse cellulaire par injections massives de solutions diversement concentrées. *Archives de méd. expérim.*, 1905, p. 423.

(4) Ch. Achard et Louis Ramond. Action favorable des solutions salines isotoniques sur les altérations cellulaires dues à la tonolyse et à la toxolyse. *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 mai 1905, I, p. 803; Contrib. à l'étude ultra-microscopique des gra-

chlorure de sodium que dans celles d'autres substances minérales ou de glycose au même taux de concentration moléculaire. Quant aux écarts de pression osmotique compatibles avec la survie de ces éléments, ils nous ont paru avoir une marge plus grande au delà qu'en deçà de la normale, car dans une solution saline à 2 o/oo ($\Delta = -0°16$) nous avons vu mourir tous les leucocytes, alors que dans une solution à 20 o/oo ($\Delta = -1°30$), il en survivait 90 o/o. Mais d'après mes recherches avec Ch. Foix, dans des solutions pures de chlorure de sodium, de phosphate de soude, de glycose, l'activité phagocytaire des leucocytes est nulle ; elle se manifeste au contraire dans des mélanges, tels que le liquide de Fleig et mieux encore quand la solution est additionnée de sérum ou de sérosité.

Fig. 7. — Rein de lapin après l'injection intra-veineuse d'une solution hypotonique de chlorure de sodium, suivie d'anurie. La lumière des tubes contournés a disparu ; elle est remplacée par la ligne festonnée et étoilée que forme la bordure en brosse. L'épithélium est très haut et les cellules opposées s'accolent.

Sous ce rapport, il est intéressant de noter que, lorsqu'un trouble s'est produit dans la composition d'une sérosité lacunaire, comme celui que je provoquais avec L. Gaillard en injectant des solutions diverses dans le péritoine, c'est la teneur du liquide en chlorure de sodium qui tend à se rétablir le plus promptement, en même temps que la pression osmotique, comme si le maintien de la structure était encore plus urgent que celui de l'activité fonctionnelle.

Remarquons d'autre part que, si l'on représente par 100 le nombre des moles, c'est-à-dire des molécules entières et des ions libres dont est faite la concentration osmotique totale du sérum sanguin, on trouve les proportions suivantes :

Chlorure de sodium	56 o/o
Carbonate de soude	25 »
Matières organiques (glycose, urée) . . .	19 »

Le chlorure de sodium et le carbonate de soude, qui forment ainsi les 81 centièmes de la tension osmotique du sérum, sont dissociés respectivement dans la proportion de 84 et 69 o/o, de sorte que les ions Na et CO^2, à eux seuls, concourent à cette pression osmotique pour une part de 72 centièmes. On voit bien par là l'importance de ces deux substances

nulations leucocytaires. *Arch. de méd. expérim.*, mai 1912, p. 430. — Ch. Achard, *loc. cit.*, *Sem. médic.*, 3 nov. 1909, p. 517. — Ch. Foix. Activité leucocytaire et pouvoir leuco-activant des humeurs. *Thèse de Paris*, 1911.

qui sont les plus nécessaires pour la régulation de la pression osmotique et de l'équilibre acido-basique des humeurs.

Si l'on compare entre eux les trois systèmes entre lesquels se répartit la grande masse d'eau mobile dans l'organisme, on voit qu'ils sont soumis à des conditions hydrauliques très différentes.

Le sang dans ses vaisseaux accomplit un cercle complet et régulier.

La lymphe n'a qu'une circulation incomplète, beaucoup plus lente, plus sujette à varier et par moments à s'arrêter, et même susceptible de reflux.

Le liquide séreux des diverses cavités lacunaires n'a que des déplacements plus limités encore et plus lents, si bien même qu'il donne l'apparence de la stagnation. Pourtant ces déplacements deviennent manifestes en cas d'œdème où l'on voit la sérosité affluer aux parties déclives. Dans le liquide céphalo-rachidien, on a pu démontrer aussi des déplacements qui répondent à une circulation partielle (1) et l'on sait, par les différences de pression constatées entre ce liquide d'une part, le sang artériel, le sang veineux et la lymphe d'autre part, qu'il est transsudé des artères, qu'il peut se résorber par les veines et transsuder dans les lymphatiques.

A ces différences hydrauliques entre ces trois grands milieux internes répondent des rôles tout différents.

Le *sang*, grâce à sa vitesse et à son cycle complet, répartit dans toute sa masse les substances qu'il reçoit des tissus et celle qu'il leur apporte. Il concourt à répartir uniformément la chaleur du corps. Origine des autres milieux liquides, il garde la composition constante qui est nécessaire à leur formation régulière.

Les *liquides lacunaires*, renfermés dans un vaste système discontinu, ont chacun, de ce fait, leur origine et leur composition distinctes, avec comme conséquence, des qualités physiologiques différentes. Le véritable milieu vital, le liquide intercellulaire ne circule qu'avec une extrême lenteur. Rien de brusque ne s'y produit, il est comme l'amortisseur des violences, et l'adaptation réciproque de la cellule et du milieu peut s'y réaliser aisément.

La *lymphe* n'est qu'un produit de drainage. Elle s'écoule avec une vitesse variable selon les besoins, c'est-à-dire selon la quantité que lui livrent les liquides lacunaires. Sa composition varie suivant les régions, mais tous les liquides divers qu'elle recueille vont se fondre et se diluer dans la masse du sang veineux. Le sang est bien ce mélange de toutes les substances de l'organisme et de toutes les propriétés physiologiques que les anciens appelaient assez justement la crase sanguine (κρᾶσις, mélange).

(1) F. Cathelin. Le grand système liquide céphalo-rachidien périphérique et central. Sa circulation. *Biol. médic.*, juin 1912, p. 225. — V. Stepleanu-Horbatsky. *Presse médic.*, 28 avril 1920, p. 254.

Entre ces trois humeurs la solidarité des échanges inter-vasculo-lacunaires maintient, grâce à l'admirable jeu de la régulation, l'harmonie nécessaire à la vie normale. Cette solidarité de composition se répercute aussi sur les cellules : l'eau de constitution, l'indice lipocytique, dont les valeurs sont constantes, ne sont que des cas particuliers d'un fait général. S'il y a une régulation inter-humorale, il y a aussi une régulation intra-humorale qui s'étend au liquide contenu dans les cellules elles-mêmes.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DU SYSTÈME LACUNAIRE

L'état pathologique modifie les conditions des échanges entre le système lacunaire et le système vasculaire.

Les membranes perméables peuvent s'altérer et laisser passer plus facilement ou moins facilement les diverses substances.

La nature des liquides, dans l'un et l'autre système, peut varier, soit que le taux des substances normales se modifie, soit que des substances anormales apparaissent, ou que les qualités physiques de concentration ionique et de pression osmotique s'altèrent.

Mais toujours, dans ces modifications pathologiques, se retrouvent la solidarité des deux systèmes et la tendance à l'équilibre entre les milieux liquides qu'ils renferment.

I

ALTÉRATIONS INFLAMMATOIRES

Les modifications principales des PAROIS PERMÉABLES, à l'état morbide, résultent de l'inflammation aiguë ou chronique.

L'inflammation, dans le système lacunaire, siège pour la part la plus importante, dans le tissu conjonctif. C'est dans les espaces conjonctifs que se développent les foyers inflammatoires avec leur exsudat cellulaire et humoral qui aboutissent au phlegmon et à la suppuration. Ce sont aussi ces mêmes espaces qu'efface la sclérose.

L'inflammation des séreuses se rapproche beaucoup de celle du tissu conjonctif et, malgré la discontinuité de ces séreuses, leur solidarité pathologique s'affirme parfois par leur atteinte multiple et presque exclusive chez le même malade : on voit des infections aiguës frapper plusieurs articulations ou plusieurs grandes séreuses en même temps, par exemple

dans le rhumatisme franc, dans les rhumatismes dits infectieux, dans la tuberculose des séreuses.

Dans l'inflammation aiguë du *tissu conjonctif*, les cellules fixes se gonflent, se mobilisent et se multiplient ; elles acquièrent le pouvoir phagocytaire (macrophages). En même temps affluent par diapédèse les leucocytes polynucléaires (microphages) et si cet afflux est très abondant, il peut masquer la réaction des cellules fixes : c'est ce qui arrive dans la suppuration qui s'accompagne, en outre, d'une liquéfaction des tissus.

Dans les *séreuses*, l'inflammation aiguë provoque la même réaction des cellules fixes : les cellules endothéliales subissent aussi la tuméfaction, la mobilisation et la multiplication réparatrice ; elles acquièrent de même le pouvoir phagocytaire ; un certain nombre se détachent par desquamation et tombent dans la cavité ; les autres se rapprochent et reforment le revêtement continu de l'endothélium. De plus, les cellules conjonctives sous-jacentes subissent des modifications analogues. Enfin la réaction des cellules mobiles, l'afflux des polynucléaires par diapédèse se produisent exactement comme dans le tissu conjonctif.

L'examen des LIQUIDES LACUNAIRES dans les inflammations est précieux pour le clinicien, parce qu'il lui permet de préciser et de suivre l'évolution anatomique des exsudats aussi clairement que l'histologiste peut étudier sur des pièces anatomo-pathologiques le développement d'un foyer d'inflammation expérimentale.

Les cellules endothéliales desquamées en placards dans les épanchements des séreuses attestent l'absence d'inflammation vraie et caractérisent les transsudats. Les polynucléaires indiquent une inflammation aiguë, les mononucléaires et lymphocytes une inflammation plus lente.

Mais cette recherche des cellules, connue sous le nom de *cyto-diagnostic* et qui est une sorte de biopsie, ne fournit qu'une partie des renseignements qu'on peut tirer de l'examen des liquides épanchés.

L'inflammation des parois perméables, de celles des capillaires et de celles des cavités lacunaires, leur donne une porosité plus grande et, en même temps que passent les leucocytes à travers les membranes des petits vaisseaux, des colloïdes aussi les traversent. Aussi l'abondance relative des *albumines* accompagne-t-elle ordinairement la réaction inflammatoire (1) mais sans en mesurer le degré. Le fibrinogène peut aussi sortir des vaisseaux et la formation de *fibrine* dans l'exsudat est la signature la plus authentique de l'inflammation aiguë, mais non suppura-

(1) MÉHU. Etude sur les liquides épanchés dans la plèvre. *Arch. génér. de méd.*, 1872, I, p. 641 ; II, p. 56 ; Etudes sur les liquides de la cavité péritonéale. *Ibid.*, nov. 1877, II, p. 543 ; *Tr. élémentaire de chimie médicale*, 1878, p. 190. — MOSNY, JAVAL et DUMONT. Albumino-diagnostic des épanchements des séreuses. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 19 juill. 1912, p. 119 — J. DUMONT. Contrib. à l'étude des albumines des épanchements pleuraux et péritonéaux. *Thèse de Paris*, 1919.

tive, car le pus n'est point fibrineux en raison de la fibrinolyse qui s'y produit. En outre, les exsudats inflammatoires contiennent des albumines particulières, qu'on s'est attaché à déceler par des investigations cliniques dont la *réaction de Rivalta* est la plus connue et qui les distinguent des transsudats.

Les *graisses* et les *lipoïdes* ont été trouvés à des taux plus élevés dans les exsudats que dans les transsudats (1). Il se peut, d'ailleurs, que certains de ces lipoïdes proviennent non du plasma sanguin, mais de cellules altérées.

Dans le péritoine, le taux d'albumine des transsudats varie d'après Dumont, de 6 à 35 grammes o/oo, et s'élève dans l'ascite inflammatoire entre 40 et 60 grammes. Dans la plèvre il est de 3 à 31 grammes pour les hydrothorax et de 40 à 60 grammes pour les pleurésies sérofibrineuses.

Le liquide péricardique, d'après Gorup-Besanez, renfermerait de 8 à 24 grammes d'albumine o/oo, et d'après A. Gautier, de 20 à 30 grammes.

Le liquide d'hydrocèle en contient de 48 à 60 grammes.

La synovie en renfermerait 64 grammes o/oo. Dans une arthrite gonococcique, j'ai trouvé, avec R. Gayet, 96 grammes et dans d'autres cas d'arthrite puriforme, avec J. Thiers, 54 et 59 grammes.

La sérosité d'œdème, d'après Mlle Cottin et C. Saloz, en contient de 0 gr. 15 à 2 grammes quand il n'y a pas d'inflammation. J'ai trouvé aussi parfois des taux inférieurs à 0 gr. 50.

Dans le liquide céphalo-rachidien normal, il n'y a, selon Mestrezat, que 0 gr. 18 d'albumine o/oo et dans l'humeur aqueuse, chez le cheval, 0 gr. 16. Le corps vitré, selon Lohmayer, en contient 1 gr. 34.

Dans les épanchements traumatiques de sérosité, dont le liquide dérive du sang épanché, on a trouvé de 21 à 37 grammes d'albumine.

Dans le liquide amniotique, Labruhe indique le taux de 2 gr. 53 o/oo.

Le glycose, qui atteint environ 1 gramme o/oo dans le sang, n'est qu'au taux de 0 gr. 50 ordinairement dans le liquide céphalo-rachidien et 0 gr. 90 dans l'humeur aqueuse d'après Mestrezat.

Le liquide d'œdème en contient environ 0 gr. 60 o/oo.

Dans les épanchements de la plèvre et du péritoine, on trouve en général un peu moins de glycose dans le plasma. L'écart paraît moindre dans les ascites que dans les liquides pleuraux.

(1) Chauffard, Guy Laroche et Grigaut. Le taux de la cholestérine dans le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 mai 1911, t. 70, p. 855. — Chauffard, Ch. Richet fils et Grigaut. Dosage comparé de la cholestérine dans le sérum et dans les œdèmes. *Ibid.*, 4 mars, p. 317. — Defaye. Cont. à l'étude clinique de la cholestérinémie *Thèse de Bordeaux*, 1912. — Ruppert. *Deut. med. Wochenschr.*, 1910. — Hasebrook. *Arch. f. exper. Path.*, 1910. — G. Ferré, P. Mauriac et L. Fontaine. Etude comparée de la teneur des épanchements pleuraux et péritonéaux en cholestérine et en albumine. Réun. biolog. de Bordeaux, 3 déc. 1912. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 73, p. 673. — Pighini. *Arch. ital. de biol.*, 1910, t. 53. — W. Denis et A. S. Minot. The non protein constituents of edema fluids. *Arch. of int. med.*, déc. 1917, vol. 20, p. 879.

Dans les épanchements articulaires, j'ai trouvé avec R. Gayet dans deux cas d'arthropathies tabétiques, en l'absence de toute réaction inflammatoire, 0 gr. 92 et 0 gr. 81 de glycose, alors qu'il y en avait 1 gr. 04 et 1 gramme dans le sang. Dans deux cas d'arthrite aiguë à liquide puriforme, nous avons trouvé avec J. Thiers, 0 gr. 38 et 0 gr. 85 de glycose; dans deux cas d'arthrite gonococcique, avec R. Gayet, 0 gr. 12 et 0 gr. 05 seulement.

Les kystes hydatiques réalisent un dialysat équilibré et leur contenu est un produit de la dialyse d'un liquide lacunaire. Mazocco y a trouvé 5 gr. 87 de chlorure de sodium 0/00 (4 gr. 28 dans le sang), 0 gr. 90 de glycose (1 gr. 10 dans le sang), 0 gr. 15 d'azote uréique (0 gr. 18 dans le sang).

Parmi les cristalloïdes dissous dans les épanchements, le dosage chimique des *sels*, notamment du chlorure de sodium, a pu fournir sur la nature du processus quelques indications que Mestrezat s'est appliqué à mettre en lumière pour le liquide céphalo-rachidien. Mais c'est surtout le taux du *glycose* qu'il est intéressant de chercher : dans les liquides inflammatoires assez riches en microbes et cellules, spécialement dans le liquide céphalo-rachidien (1) et, comme je m'en suis assuré dans les liquides articulaires et dans le pus, le glycose est notablement diminué.

On a donné de ce phénomène diverses interprétations. On l'a rapporté principalement à la destruction du sucre par les microbes. Pourtant j'ai constaté l'absence de glycose dans du pus aseptique d'abcès de fixation provoqué par l'essence de térébenthine. Aussi l'opinion qui met en cause des ferments cellulaires, et qui a été soutenue par Weissenbach (2), me paraît-elle plus vraisemblable.

Les altérations des parois perméables, provoquées par l'inflammation aiguë ou chronique, modifient de même leur aptitude à se laisser traverser par les substances étrangères à l'organisme. Ces phénomènes ont été recherchés par les cliniciens et l'on a distingué la perméabilité des membranes séreuses de dedans en dehors et de dehors en dedans, ou plus clairement, à mon avis, leur perméabilité à l'absorption et leur perméabilité à la transsudation.

Dans les séreuses enflammées, la *perméabilité à l'absorption* semble augmentée au début, pour diminuer rapidement ensuite ; mais en général elle subsiste. Cependant on peut voir, dans des lésions très anciennes, où un liquide est enkysté dans une poche fibreuse et très peu vasculaire, une absorption presque nulle.

La *perméabilité à la transsudation* varie d'une façon qui a paru plus

(1) J.-A. Sicard et Rousseau-Langwelt. Glycométrie du liquide céphalo-rachidien chez l'enfant. Sa valeur dans le diagnostic de la méningite aiguë. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 14 oct. 1904, p. 932.

(2) R.-J. Weissenbach. Variations de la glycorachie dans les méningites microbiennes et dans les réactions méningées aseptiques. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 5 déc. 1924, p. 1669.

intéressante pour ses applications cliniques. Dans les sérosités lacunaires qui se rapprochent beaucoup des dialysats du plasma sanguin, notamment dans le liquide céphalo-rachidien, très pauvre en albumine, ce qui indique à l'état normal une faible perméabilité, on dit souvent qu'il n'y a aucune transsudation de certaines substances cristalloïdes introduites dans l'organisme : je crois plutôt, comme je m'en suis assuré avec A. Ribot (1) pour l'iodure de potassium, que l'absence de la substance dans le liquide, puisé d'ailleurs en petite quantité pour la recherche, tient surtout au défaut de sensibilité des réactions usuelles. Mais en pratique, ce qui importe, c'est la comparaison entre l'état normal et l'état morbide, et il est certain que ces substances qu'on ne retrouve pas chez les sujets sains dans le liquide y peuvent être parfois décelées chez les malades, surtout quand les méninges sont altérées. Dans ces cas, qui souffrent, d'ailleurs, des exceptions, la perméabilité à la transsudation est augmentée dans les méninges qui laissent passer aussi moins difficilement les albumines du plasma sanguin. Toutefois, l'inconstance des résultats fournis par ces épreuves de perméabilité les a fait à peu près complètement abandonner par les cliniciens.

Dans l'humeur aqueuse, en cas d'inflammation, C. Hamburger a vu que la fluorescéine injectée sous la peau, produit la coloration verte qui fait défaut à la même dose quand l'œil est normal.

Un autre élément intervient parfois dans la recherche de la perméabilité à la transsudation : c'est le taux des substances dans le sang et ses variations en fonction du jeu des émonctoires. Ainsi le ferrocyanure de potassium injecté à un animal et qui ne se retrouve pas dans l'humeur aqueuse, y peut être décelé si l'on a préalablement supprimé l'excrétion rénale par la ligature des uretères (2). La paralysie vaso-motrice favorise aussi la transsudation (3).

Certains auteurs semblent s'étonner que les substances injectées dans le liquide céphalo-rachidien s'absorbent bien, tandis que celles qu'on injecte dans le sang ne passent pas ou presque pas dans ce liquide. Mais il ne faut pas perdre de vue que ces substances introduites dans les espaces arachnoïdiens à une concentration relativement élevée y trouvent une large surface d'absorption ; tandis que, introduites dans le sang, elles s'y diluent à des taux beaucoup moindres, et qu'elles diffusent ensuite des vaisseaux non seulement dans les espaces sous-arachnoïdiens mais aussi dans tout l'ensemble des cavités lacunaires, de sorte que le liquide céphalo-rachidien n'en peut recueillir qu'une bien faible quantité, difficile à trouver dans le petit volume sur lequel porte ordinairement la recherche.

(1) Ch. Achard et A. Ribot, Passage de l'iodure de potassium dans le liquide céphalo-rachidien normal. *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 juin 1909, t. 66, p. 916.

(2) Ch. Achard et M. Loeper. Passage du ferrocyanure de potassium dans l'humeur aqueuse en cas d'obstacle à l'élimination rénale. *C. R. de la Soc. de biol.*, 15 mars 1902, p. 338. — Angelucci. *Congr. internat. d'ophtalmol.*, Naples, avril 1909.

(3) Boddaert. *Bull. de l'Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 25 juill. 1908.

L'état pathologique n'apporte pas seulement dans les échanges inter-vasculo-lacunaires des altérations qui affectent la nature et le taux des substances échangées. Il peut aussi modifier quantitativement la masse liquide extravasée dans tout ou partie du système lacunaire. Ce sont même ces modifications qui tiennent dans la pathologie de ce système la place principale.

II

HYDROPISIES

La masse liquide extravasée peut subir des augmentations ou des réductions, celles-là beaucoup plus fréquentes que celles-ci. Cette excessive extravasation, cette *pléthore lacunaire*, comme on peut l'appeler, constitue, à un certain degré, l'hydropisie, qui se manifeste dans le tissu conjonctif par l'œdème, dans les séreuses par des épanchements.

A. — *MOYENS D'APPRÉCIATION*

La méthode qui permet en clinique d'apprécier le plus simplement l'importance de la masse liquide en excès est la méthode des *pesées* successives imaginée par A. Chauffard. Mais c'est surtout quand les écarts de poids sont importants et qu'ils se produisent dans un temps assez court que la balance peut donner à cet égard des renseignements précis, car l'amaigrissement ou l'engraissement des malades pourraient à la longue fausser les résultats. D'autre part, les pesées servent plutôt à surveiller les variations de l'hydropisie qu'à la révéler ou à en mesurer le degré, parce que, lorsque le sujet se présente à l'observation du médecin, les premières pesées correspondent à un état morbide déjà constitué, le poids de départ n'étant souvent pas connu.

Il y a, d'ailleurs, d'autres moyens d'estimer la surcharge hydro-saline : c'est d'étudier les entrées et sorties d'eau et de chlorure de sodium, qui sont les deux principaux composants des liquides lacunaires (1).

Mais le *bilan du chlorure de sodium*, comportant des dosages dans les aliments et les diverses excrétions, n'est guère pratique. Aussi a-t-on grossi les résultats par l'artifice de la *chlorurie provoquée* qui m'a servi dans mes recherches avec Loeper et Laubry pour étudier la rétention du

(1) Ch. Achard. Sur la recherche de la rétention des chlorures. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 9 oct. 1903, p. 1001.

chlorure de sodium. On peut aussi donner le chlorure de sodium supplémentaire plusieurs jours de suite et observer son accumulation suivant un

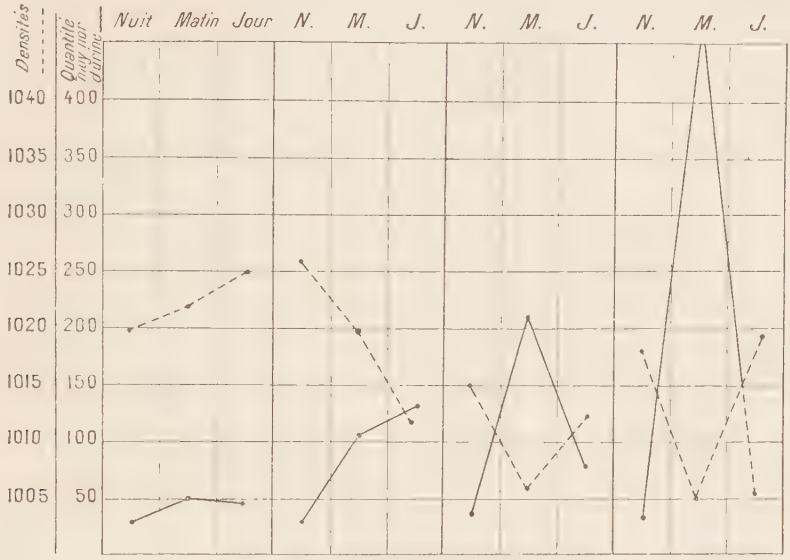

Fig 8. — Epreuve de la polyurie expérimentale chez un sujet normal (Vaquez et Cottet).

rythme en échelons, comme il s'en produit pour toute substance retenue, ainsi que je l'ai montré avec A. Clerc pour le bleu de méthylène.

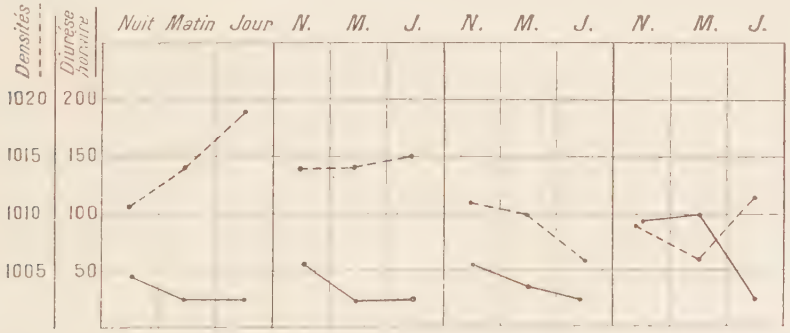

Fig. 9. — Epreuve de la polyurie expérimentale chez un malade atteint de néphrite scléreuse avec hypertension artérielle (Vaquez et Cottet).

L'étude des entrées et sorties de l'eau paraît plus simple en clinique que celle du chlorure de sodium et les épreuves de *polyurie expérimentale*, instituées par Vaquez et Cottet (1), pour apprécier les troubles

(1) H. Vaquez et J. Cottet. Recherches et considérations cliniques sur le rythme de la sécrétion urinaire et sur la diurèse provoquée par ingestion d'eau (polyurie

rénaux et circulatoires, peuvent aussi rendre compte de la rétention hydrosaline.

B. — *PATHOGÉNIE DE L'HYDROPISIE*

La surcharge liquide du système lacunaire n'entraîne pas toujours l'hydropisie cliniquement appréciable. A un premier stade, elle reste trop peu importante : quelques cuillerées de sérosité dans une grande séreuse ne se reconnaissent pas chez le malade. Dans le tissu conjonctif, l'excès de sérosité, au début, constitue seulement ce que nous avons appelé avec Loeper l'*œdème latent*, histologique et que Widal ensuite a nommé pré-œdème, visible seulement au microscope qui révèle dans les muscles l'écartement plus grand des fibres musculaires et décelable cliniquement par l'augmentation de poids quand l'étendue de cet œdème histologique est suffisamment importante.

Puis, à mesure qu'augmente l'extravasation, les cloisons conjonctives, complètes suivant Laguesse, incomplètes suivant Nageotte, se distendent, s'effondrent partiellement, le liquide se collecte et c'est alors que l'œdème devient *apparent* et se révèle au clinicien par un signe local : la dépression en godet.

C'est pourquoi l'œdème tend à se localiser ou à prédominer en certains points faibles où le tissu conjonctif est altéré, moins résistant ; c'est pourquoi quand un œdème a disparu et qu'il reparaît, c'est généralement au même point qu'il se montre de nouveau.

ÉLÉMENTS ESSENTIELS DE L'HYDROPISIE

Nous avons vu que l'extravasation normale de sérosité dépendait de la paroi perméable des vaisseaux, et surtout de la résultante de deux forces composantes qui sont la pression hydraulique dans les capillaires et la pression osmotique des protéines plasmatiques.

Ces mêmes éléments essentiels interviennent dans la pathogénie des hydropisies.

ALTÉRATIONS DES PAROIS PERMÉABLES

Les altérations des parois perméables sont évidentes dans les processus inflammatoires où la porosité des vaisseaux capillaires et celle des revêtements séreux sont augmentées.

expérimentale). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 20 mai 1910, p. 648.

Dans les transsudats leur rôle est moins manifeste. Cohnheim et Lichtheim (1) invoquaient, dans la pathogénie de l'œdème, des lésions toxiques des capillaires et Magnus, en lésant les vaisseaux par des substances toxiques, a vu que cette lésion préalable facilitait la production de l'œdème quand on injectait ensuite du liquide dans la circulation.

Il se peut aussi que des lésions des capillaires lymphatiques facilitent l'œdème, non pas en rendant leur mince paroi plus perméable, mais au contraire en l'épaississant, comme il arrive dans certains œdèmes chroniques, consécutifs à des inflammations chroniques du tissu conjonctif. Mais on peut encore se demander si la stase lymphatique ne joue pas alors un rôle plus important que la lésion des parois.

Les ingénieuses recherches de Demoor (2) ont montré que la concentration moléculaire du liquide qui circule dans les vaisseaux modifie l'endothélium : les solutions hypotoniques le gonflent et les solutions hypertoniques le rétractent : fait général, d'ailleurs, qui s'observe pour toutes les cellules et qui répond à ce que nous avons appelé tonolyse. Il en résulte des changements dans le calibre des vaisseaux et par conséquent dans le débit du sang. C'est donc plutôt indirectement que ces modifications de la paroi vasculaire interviendraient, en entraînant une modification hydraulique. D'ailleurs, il ne semble pas que les changements de la concentration moléculaire du sang soient assez considérables chez les malades pour jouer un rôle important dans la pathogénie de la plupart des œdèmes.

C'est à des troubles particuliers des propriétés fonctionnelles des petits vaisseaux que Schlayer, Hedinger et Takayasu (3) ont attribué l'œdème brightique. Étudiant à l'oncographe l'action des diurétiques sur le rein lésé par le nitrate d'urane — lésion rénale qui s'accompagne d'œdème, — ils ont trouvé que les vaisseaux de cet organe ont perdu la faculté de se distendre sous l'action des diurétiques, tandis que dans d'autres néphrites, non hydropigènes, cette faculté subsiste. Étendant à tous les petits vaisseaux ce trouble constaté dans ceux du rein, ils pensent qu'il peut expliquer la formation de l'œdème. Mais en répétant avec Paisseau (4) ces expériences, nous avons vu que cette absence de réaction vasculaire n'était pas spéciale aux néphrites hydropigènes et s'observait aussi en cas d'obstruction mécanique des tubes du rein.

(1) Cohnheim et Lichtheim. Ueber Hydrämie und hydrämischer Œdem. *Virchow's Arch.*, 1877, p. 106.

(2) Demoor. Rôle de la pression osmotique dans les fonctions du foie, des poumons et des reins. *Arch. internat. de physiol.*, 1906, p. 340.

(3) Schlayer, Hedinger et Takayasu. Ueber nephritisches Œdem. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1907, Bd. 91, p. 1.

(4) Ch. Achard. Pathogénie et traitement des anuries. Rapp. au 1er *Congrès internat. d'urologie*, Paris, 1908.

TROUBLES DE L'HYDRAULIQUE CIRCULATOIRE

Si les altérations vasculaires, dont le rôle n'est pas douteux dans les exsudats inflammatoires, ont été, dans les simples transsudats, plus souvent supposées que démontrées, les *troubles vaso-moteurs*, en revanche, prennent une part manifeste à l'extravasation de la sérosité. Depuis longtemps Ranvier (1) a montré que la ligature des troncs veineux d'un membre ne produit sûrement l'œdème que si l'on sectionne, en outre, les nerfs de ce membre. Le Calvé (de Redon) (2) a beaucoup insisté sur le rôle de ces actions vaso-motrices et a fait une étude patiente des poussées œdémateuses, légères à la vérité, qui résultent d'excitations provoquées dans l'appareil vaso-moteur. De même, il a pu, à la faveur d'excitations vaso-motrices dans les chocs provoqués par le scatol et l'indol, obtenir des œdèmes aigus, transitoires et parcellaires. Ainsi s'expliqueraient, selon lui, les œdèmes qu'on observe dans l'asthme, l'urticaire, la maladie de Quincke. Il s'agit là de déplacements régionaux et parcellaires du liquide extravasé plutôt que de véritable rétention hydro-saline.

Ces troubles vaso-moteurs, commandés par le système nerveux, agissent, dans la pathogénie de l'œdème, en modifiant l'hydraulique circulatoire. Mais celle-ci est aussi modifiée par des changements de pression d'une amplitude plus étendue.

L'*hypertension artérielle*, si elle s'étend jusque dans les capillaires, peut favoriser l'extravasation.

Mais c'est surtout l'*hypertension veineuse* qui peut déterminer l'œdème en gênant la résorption des liquides lacunaires dans les capillaires veineux.

La *stagnation de la lymphe*, par obstacle à la circulation lymphatique, agit de même, en entravant la décharge normale des liquides lacunaires par cette voie.

TROUBLES DE LA COMPOSITION DU PLASMA SANGUIN

Les modifications de la composition du plasma sanguin pourraient théoriquement agir, dans la pathogénie de l'œdème, par la concentration des molécules dissoutes, c'est-à-dire par la *pression osmotique des cristalloïdes*, et par la *pression osmotique des protéines colloïdales*.

La concentration des cristalloïdes, dans l'eau libre du plasma, dans l'eau solvante, comme on pourrait l'appeler, s'équilibre très vite avec celle des liquides lacunaires. L'expérimentation permet, comme je l'ai montré avec Gaillard, de provoquer des hydropisies locales, très rapides,

(1) L. Ranvier. Rech. expérim. sur la production de l'œdème. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 20 déc. 1869.

(2) J. Le Calvé. *L'œdème. Etude expérimentale et clinique*, Paris, 1925.

en injectant dans un point du système lacunaire une solution hypertonique. Mais il ne semble pas que, dans la pathologie humaine, de semblables phénomènes interviennent habituellement pour produire l'œdème.

La pression osmotique des protéines, qui dépend de la concentration des protéines dans le plasma ou plutôt dans l'eau à l'état de liaison contenue dans le sol colloïdal, mais qui est influencée surtout par la constitution de ces protéines et par la valeur du quotient albumineux $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$, semble, au contraire, jouer un rôle important, bien mis en lumière par Govaerts.

Comment se trouve modifié, quand l'hydropisie a lieu, l'équilibre de ces forces?

MODE D'ACTION DES TROUBLES HYDROPIGÈNES

TROUBLES CIRCULATOIRES

Les troubles circulatoires, qu'ils résultent d'altérations cardio-vasculaires ou de phénomènes vaso-moteurs, modifient surtout la pression hydraulique. Localisés, ils entraînent la stase veineuse circonscrite; généralisés, tels qu'on les voit dans l'asystolie et les états de défaillance cardiaque, ils produisent en même temps que la stase dans l'ensemble des tissus, celle qui siège dans les émonctoires, notamment dans les reins, ce qui, en outre, diminue l'excrétion aqueuse et provoque dans l'organisme une rétention hydro-saline.

TROUBLES EXCRÉTOIRES

C'est aussi en entravant l'excrétion hydro-saline que les troubles rénaux, selon la plupart des auteurs, ont été accusés d'engendrer l'œdème.

Le rôle du rein dans la pléthore lacunaire est, en effet, très facile à mettre en évidence. L'expérience fondamentale de la ligature des deux uretères nous a montré, dans nos recherches avec Loeper (1), que, tandis que le chlorure de sodium reste dans le sang au taux à peu près normal et que l'urée augmente, les albumines se diluent, de l'eau est retenue dans le sang et, malgré l'accroissement de l'exhalation aqueuse par le poumon et par l'intestin, passe dans les tissus où elle détermine l'œdème histologique. La surcharge aqueuse des tissus, ou plus exactement du système lacunaire, se traduit, d'ailleurs, par le poids qui, chez les ani-

(1) Ch. Achard et M. Loeper. L'eau dans l'organisme après la ligature du pédicule des reins. *Arch. de méd. expérim.*, janv. 1903, p. 63. — M. Loeper, thèse citée.

maux en expérience, maintenus à l'inanition, diminue moins que chez les témoins privés également de nourriture. Dans cette anurie expérimentale, il y a simplement une rétention d'eau saline qui reste modérée, puisqu'il n'y a pas de nouvel apport.

Dans les anuries brusques et certaines néphrites aiguës chez l'homme, on observe des phénomènes analogues. Les obstructions urétérales doubles et complètes tuent rapidement et n'ont pas le temps de produire des œdèmes parce que la quantité de boissons ingérées n'est pas très

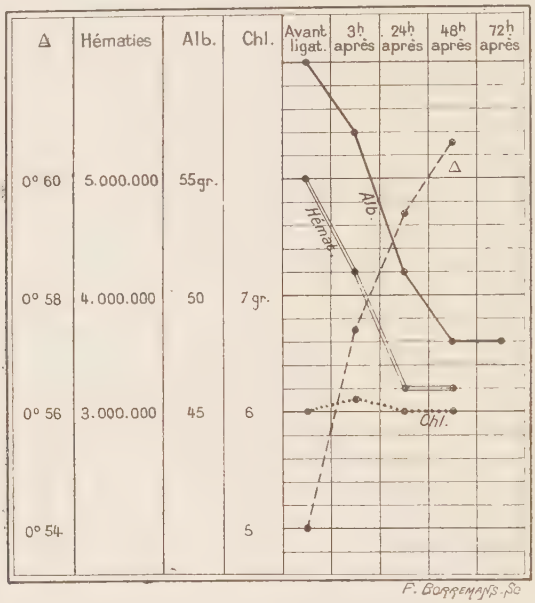

Fig. 10. — Troubles de la composition du sang après la ligature du pédicule des reins chez le lapin. Le taux des hématies et des albumines diminue ; la concentration moléculaire totale (Δ) s'élève ; le taux des chlorures reste fixe.

considérable. De même la néphrite mercurielle aiguë produit une anurie qui n'a pas une longue durée ; d'ailleurs, elle s'accompagne de vomissements et de diarrhée qui empêchent la rétention aqueuse de se produire du fait des boissons. On peut néanmoins s'assurer, dans les cas qui guérissent, que, lorsque la diurèse reprend, le poids baisse, malgré la reprise des boissons et des aliments, parce que l'eau retenue s'élimine.

Quant aux néphrites aiguës qui ne s'accompagnent pas de diarrhée et qui sont compatibles avec l'ingestion de boissons et d'aliments, comme la néphrite scarlatineuse, elles peuvent entraîner l'œdème.

Mais dans ces néphrites, dont l'évolution est plutôt subaiguë, et dans les néphrites chroniques dites hydropigènes, l'œdème est dû à l'eau ingérée. C'est l'apport exogène qui forme le liquide accumulé dans le système lacunaire, car l'eau endogène, mise en liberté par la désassimilation des tissus

est en proportion trop faible pour jouer un rôle important dans cette pléthore hydro-saline.

Ce ne sont pas seulement les néphrites qui gênent l'excrétion aqueuse. Des lésions légères et transitoires des reins peuvent diminuer la perméabilité rénale pour l'eau et le chlorure de sodium. Beck et Gluzinski (1), ayant lié un seul uretère, puis levé la ligature, ont constaté qu'ensuite le rein de ce côté éliminait moins bien que l'autre l'eau et le chlorure de sodium. Le résultat était pareil dans l'expérience de R. Lépine qui injectait de l'eau salée dans un des uretères pour le soumettre passagèrement à un excès de pression (1).

Mais s'ensuit-il que l'obstacle rénal, comme on l'a pensé (2), suffise à expliquer dans les néphrites, et l'œdème et la rétention du chlorure de sodium?

On a tenté d'expliquer l'œdème brightique par de simples modifications du seuil de l'excrétion rénale de l'eau et du chlorure de sodium. Chez le sujet sain, l'ingestion de sel élève passagèrement le seuil d'excrétion et le sel retenu passe avec de l'eau dans le système lacunaire; puis bientôt le seuil rénal s'abaisse et le sel repasse dans le système vasculaire pour s'éliminer par le rein. Chez le brightique, le seuil rénal s'élèverait après ingestion de sel, mais ne s'abaisserait pas ensuite, d'où la persistance de la rétention. Avec le régime déchloruré, au contraire, le seuil rénal s'abaisserait et l'excrétion du sel retenu redeviendrait possible (3).

Remarquons qu'en parlant du seuil d'excrétion et de ses variations, nous ne faisons guère que constater des faits, d'ailleurs intéressants, c'est-à-dire une excrétion plus ou moins facile; mais énoncer n'est pas expliquer et nous ignorons en quoi consiste le phénomène du seuil d'excrétion; or, il n'est pas établi qu'il s'agisse d'un phénomène exclusivement rénal.

En outre, les modifications du seuil, invoquées par la théorie qui précède et qui lui servent de base, ne sont pas constantes. J'ai observé, avec A. Ribot et E. Feuillié, des œdèmes brightiques irréductibles avec hypochlorémie et abaissement du seuil d'excrétion chlorurée (4). Il est alors

(1) Beck et Gluzinski. *Anz. der Akad. der Wissensch. in Krakau*, 1894. — R. Lépine. Modifications de la composition de l'urine sous la dépendance des troubles apportés au fonctionnement du rein. *Gaz. hebdomad. de méd. et de chir.*, 17 avril 1898, p. 364.

(2) F. Widal. La rétention rénale des chlorures et la pathogénie de l'œdème brightique. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 31 juill. 1903, p. 990. — F. Widal et A. Javal. *La cure de déchloruration*, Paris, 1906, p. 29. — F. Widal, L. Ambard et A. Weill. *Semaine médic.*, 31 juill. 1912, p. 361.

(3) L. Ambard et H. Chabanier. La sécrétion rénale des chlorures chez les brightiques œdémateux *Arch. urolog. de la clin. de Necker*, 30 juin 1913.

(4) Ch. Achard, A. Ribot et E. Feuillié. Troubles de l'excrétion chlorurique. Rétention chlorurée avec hypochlorémie. *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 déc. 1912, t. 73, p. 709. — Ch. Achard et A. Ribot. Rétention chlorurée hypochlorémique dans les néphrites hydropigènes. *Sem. médic.*, 27 août 1913, p. 409. — Nous avons trouvé la chlorémie à 4 gr. 17 et 4 gr. 46. Le taux normal est inférieur à 6 grammes mais non à 5 gr. 50 o/oo.

difficile d'imputer la rétention du chlorure de sodium et de l'eau simplement à un obstacle rénal. Ajoutons encore qu'on peut, inversement, dans la sclérose rénale, voir l'hyperchlorémie sans œdème (1).

Il est vrai qu'on a émis l'hypothèse qu'il y aurait dans les néphrites une imperméabilité rénale élective pour certaines substances et que le rein malade pourrait arrêter le chlorure de sodium et l'eau, sans mettre obstacle à la sortie de l'urée, ou réciproquement.

Mais, comme je l'ai vu avec G. Paisseau, l'élimination rénale de l'urée ne diffère pas de celle du bleu de méthylène, ni de l'iodure de potassium. Les recherches faites sur les seuils d'excrétion par Ambard et A. Weill pour le chlore, par Chabanier, Lobo-Onell et Ibarra Loring pour le glycose, l'iode, l'ion SO^4 et la glycérine ont montré que ces diverses substances ont des constantes de sécrétion identiques entre elles et identiques à celle de l'urée. Cette solidarité sécrétoire, qui explique fort bien l'hyperchlorémie souvent observée dans la sclérose rénale avec hyperazotémie, se concilie mal avec l'hypothèse d'une dissociation de la capacité sécrétoire pour les différentes substances (2).

Enfin cette même hypothèse paraît tout à fait inconciliable avec l'hypochlorémie et l'abaissement du seuil d'excrétion chlorurée chez certains brightiques œdémateux.

Aussi est-il légitime, à mon avis, et conformément à l'opinion que j'avais émise avec Loeper dès 1902 (3), de faire intervenir des causes extrarénales dans la pathogénie de la rétention hydro-chlorurée des néphrites.

ALTÉRATIONS DES HUMEURS ET DES TISSUS

Indépendamment des troubles de l'hydraulique circulatoire et de ceux de l'excrétion, il est possible de concevoir certaines influences provocatrices de l'œdème.

J'ai proposé autrefois d'appeler *interstitielles* des causes qui agiraient en dehors des vaisseaux, dans les tissus. Par exemple, dans mes expériences avec L. Gaillard, l'injection d'une solution hypertonique dans le péritoine d'un animal provoque un afflux d'eau chlorurée. Même une solution isotonique ou légèrement hypotonique d'une autre substance que le chlorure de sodium provoque aussi cette hydropisie artificielle. Chez

(1) Nous avons trouvé la chlorémie à 6 gr. 10. Ambard, Chabanier et Lobo-Onell ont constaté les taux de 6 gr. 19 et 6 gr. 34 avec un régime déchloruré.

(2) Dans les néphrites hydropigènes, la concentration maxima de l'urée peut n'être pas très abaissée. Le chiffre normal étant d'environ 50 o/oo, j'ai trouvé avec A. Ribot 42, Ambard et Chabanier 45 et même 54. De même la constante uréo-sécrétoire peut être au-dessous de sa valeur normale (0,070) : 0,063 (Ambard et Weill), 0,067 (Chabanier), 0,052 (Ambard), ce qui indique une capacité parfaite de sécrétion uréique.

(3) Ch. Achard et M. Loeper. Rétention des chlorures dans les néphrites. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 9 mai 1902, p. 429. — Ch. Achard. Rétention des chlorures et pathogénie de l'œdème. *Ibid.*, 31 juill. 1903, p. 980.

l'homme j'ai observé des faits semblables chez des ascitiques. Un simple trouble dans la composition des liquides lacunaires, en un point limité, peut donc, par le seul jeu des *forces osmotiques*, sans troubles préalables de la circulation ni des émonctoires, provoquer une rétention locale d'eau salée. Le nombre et le poids des molécules en surnombre nous ont paru avoir une influence sur le degré de l'afflux chloruré.

Mais ces variations extra-vasculaires de la concentration moléculaire et de la composition cristalloïde des humeurs ne paraissent pas, dans les conditions de la pathologie humaine, prendre une part importante à la formation des hydropisies. La théorie de Théaulon (1), qui cherchait à expliquer l'œdème par une simple différence de pression osmotique entre le sang et ce qu'il appelait la lymphe des tissus, n'est pas d'accord avec les résultats de la cryoscopie qui montrent comme nous l'avons reconnu avec Loeper, que la concentration moléculaire de sérum peut être supérieure, égale ou inférieure à celle de la sérosité hydropique.

Mais on conçoit que, par d'autres mécanismes, sous l'influence de troubles nutritifs, de l'eau soit retenue dans les tissus. C'est à cette cause que Garnier et Sabaréanu (2) ont attribué la rétention hydrochlorurée qui s'observe à la période d'état des maladies aiguës. L'eau de *désassimilation*, provenant de la désintégration des substances ternaires et quaternaires, serait d'autant plus facilement retenue que les tissus jeunes, formés par le travail inflammatoire et la restauration des tissus altérés, fixent plus d'eau que les tissus normaux; or cette eau de rénovation n'est retenue qu'en fixant la proportion de chlorure de sodium qui est nécessaire pour la rendre isotonique au milieu vital.

Heidenhain avait appelé *lymphagogues* certaines substances toxiques, douées de la propriété de provoquer une rétention d'eau dans les tissus et secondairement une augmentation de la lymphe des canaux, par soustraction d'eau au plasma sanguin qui se concentre. On s'est demandé si elles agissent dans la genèse des œdèmes, ces tissus formant des substances analogues.

Dans le même ordre d'idées, Timofeew (3) a émis l'hypothèse d'une substance lymphagogue qu'il appelle *néphroblaptine*, sécrétée par le rein malade, Kast (4) admet l'existence d'une semblable substance dans le

(1) Théaulon. Les conditions pathogéniques de l'œdème et sa physiologie pathologique *Thèse de Lyon*, 1896.

(2) M. Garnier et G. Sabaréanu Des variations de poids au cours de la scarlatine. *Presse médic.*, 23 mars 1904, p. 184; Des modifications du poids dans la pneumonie. Importance de la rétention de l'eau au cours des infections aiguës. *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 juin 1904, p. 1032; Des variations de poids au cours de la variole. *Rev. de méd.*, juill. 1904.

(3) Timofeew. Zur Frage von der Pathogenese der nephretischen Œdema. *Arch. f. experim. Pathol. und Pharmak.*, 1909, Bd 60, p. 265.

(4) Kast. Ueber lymphagogue Stoffe im Blutserum Nierenerkranker. *Deuts. Arch. f. klin. Med*, 1902, p. 562.

sérum des brightiques. Blanck (1) a cherché une substance hydropigène dans les sérosités de la néphrite uranique expérimentale; mais Heineke et Meyerstein n'ont tiré de cette recherche que des résultats inconstants et personnellement je n'ai obtenu que des échecs.

Eppinger (2) a développé une théorie un peu confuse qui rattache l'œdème à un état d'hypothyroïdie qui favoriserait l'extravasation d'albumines dans les tissus et gênerait leur résorption. Mais, d'autre part, Marie Parhon a trouvé que la thyroïdectomie chez le mouton diminue la teneur des muscles en eau. Biasotti, sur des grenouilles plongées dans l'eau, a trouvé que l'extrait d'hypophyse facilite le gonflement des tissus et la production d'œdèmes.

Certaines propriétés des colloïdes qui entrent dans la constitution des tissus ont été invoquées pour expliquer les rétentions hydro-salines de cause interstitielle. *L'hydrophilie* et *l'hydrosyntasie* des tissus pourraient rendre compte de leur gonflement par l'eau salée; elles agiraient, d'après Martin Fischer, à la faveur de l'acidité de ces tissus, par suite d'un excès de gaz carbonique ou d'acide lactique, les tissus absorbant plus d'eau en milieu acide. Toutefois cette interprétation n'explique pas à elle seule tout le processus hydropique, c'est-à-dire l'accumulation et la collection de sérosité dans les mailles du tissu conjonctif et dans les cavités séreuses (3). Aussi Fischer lui a-t-il apporté quelques amendements en supposant que les cellules gonflées rejettent leur contenu liquide en attirant en elles le chlorure de sodium (4). Hueck admet que l'endothélium des capillaires et les substances fondamentales des tissus se gonflent d'abord, puis se vacuolisent en donnant lieu à des fissures qui se remplissent de liquide.

Récemment dans des expériences *in vitro*, Marcel Labbé et P. L. Violle (5) ont vu que le muscle plongé dans une sérosité ou dans un sérum hydropique, augmente de volume tandis qu'il perd de l'eau dans le sérum normal, et ils ont aussi constaté que cette augmentation de volume porte, non sur les fibres musculaires, mais sur les espaces conjonctifs,

(1) Blanck. Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Nierenwassersucht. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1906, Bd 60. — A. Heineke et W. Meyerstein. Experimentelle Untersuchungen über den Hydrops bei Nierenkrankeiten. *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, Bd 90, p. 101.

(2) H. Eppinger. Pathologie und Therapie der menschlichen Œdems, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Schilddrüsenfunktion. Berlin, 1917. — A. Biasotti. Influence de l'extrait d'hypophyse sur l'imbibition des tissus. Soc. de biol. de Buenos Aires, oct. 1922. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 87, p. 361. — Marie Parhon. Sur la teneur en eau des tissus chez les moutons normaux et thyroïdectomisés. *Bull. et Mém. de la Soc. de neurol., psychiatrie, psychol. et endocrinol. de Jassy*, 25 oct. 1921.

(3) Klemensiewicz. *Centralbl. f. allgem. Pathol.*, 1921, p. 907.

(4) H. M. Fischer. *Das Œdem*, Dresde, 1910; *Edema*, A study of the physiology of water absorption by the living organism. New-York, 1910.

(5) M. Labbé et P. L. Violle. Action hydratante (exercée sur le tissu musculaire) du plasma et des sérosités des sujets œdématiés. *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 mars 1925, t. 92, p. 963. — M. Labbé, P. L. Violle et Lelièvre. Rech. sur l'action hydratante du plasma et des sérosités des sujets œdématiés. *Ibid.*, 16 mai, p. 1359.

comme dans l'œdème histologique produit par la rétention d'eau dans nos expériences de ligature des reins.

Une autre condition mérite aussi d'être envisagée. A. Mayer et Schaeffer (1) ont montré que l'aptitude à l'imbibition des tissus, ou si l'on veut leur hydrophilie, était proportionnelle à leur indice lipocytique, exprimé par le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acide gras}}$. Semblablement dans le sérum sanguin, d'après Terroine, l'indice lipémique présente la même relation. Or, en étudiant avec A. Ribot et A. Leblanc (2) ce *coefficient lipémique* dans différents cas d'hydropisies, nous avons constaté, chez des brightiques œdémateux, des valeurs plus élevées que chez des malades atteints d'hydropisies mécaniques ou exempts d'hydropisies.

Ensuite Govaerts (3), se fondant sur les recherches de Starling et de Bayliss concernant la pression osmotique des protéines et son rôle dans l'extravasation du liquide plasmatique, étudia aussi cette *pression osmotique des protéines* dans les différentes sortes d'hydropisies et la trouva notablement diminuée dans les hydropisies brightiques et presque pas dans les hydropisies mécaniques. Il conclut que l'existence d'une pression capillaire supérieure à la pression osmotique des protéines est la condition fondamentale des œdèmes et que, en l'absence de troubles circulatoires, c'est l'abaissement de la pression des protéines qui est en jeu surtout dans l'œdème brightique. C'est, d'après lui, la proportion des albumines et des globulines dans le plasma qui, chez le brightique hydropique, modifie cette pression osmotique. Le quotient albumineux du sérum $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$, diminue de valeur dans les néphrites hydropigènes, comme l'ont constaté Linder, Lundsgaard et Van Slyke (4).

Mais de plus, on doit remarquer l'analogie frappante des résultats de Govaerts avec ceux que nous avions obtenus avec A. Ribot et A. Leblanc. C'est dans les hydropisies brightiques que le coefficient lipémique est le plus haut et la pression osmotique des protéines la plus basse. On peut donc concevoir que les deux phénomènes soient liés, que la teneur en eau des colloïdes du sérum soit en raison directe du coefficient lipémique et

(1) A. Mayer et G. Schaeffer. Recherches sur la teneur des tissus en lipoïdes. *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, mai 1913, t. 15, n° 5. — Recherches sur les constantes cellulaires. Teneur des cellules en eau. *Ibid.*, janv. 1914, t. 16. — Variations de la teneur des tissus en lipoïdes et en eau au cours de l'inanition absolue. *Ibid.*, mars 1914, t. 16. — E. Terroine, De l'existence d'une constante lipémique. *Ibid.*, mars 1914, t. 16, p. 213.

(2) Ch. Achard, A. Ribot et A. Leblanc. Le coefficient lipémique dans les hydropisies. *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 mars 1919, t. 82, p. 339.

(3) P. M. Govaerts. Recherches cliniques sur le rôle de la pression osmotique des protéines du sang dans la pathogénie des œdèmes et de l'hypertension artérielle. *Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, mars 1924 ; influence du rapport albumines-globulines sur la pression osmotique des protéines du sérum. Soc. belge de biol., 27 juin 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 93, p. 441.

(4) G. C. Linder, C. Lundsgaard et D. Van Slyke. *Journ. of exper. Med.*, 1924, vol. 39, p. 887.

en raison inverse de la concentration des protéines, parce que, plus les colloïdes plasmatiques renferment d'eau en raison de leur constitution lipoïdique, moins la pression osmotique de leurs protéines est élevée et que la constitution protéique de ces colloïdes varie en même temps que leur constitution lipoïdique. Ce serait donc une altération de la composition lipo-protéique des colloïdes plasmatiques qui serait en cause dans les hydropisies de cette origine; car c'est peut-être un peu artificiellement que nous séparons dans ces colloïdes des protéines et des lipoïdes en leur attribuant des rôles distincts.

Tous ces faits montrent qu'il convient d'accorder quelque attention aux causes extra-rénales dans la pathogénie des hydropisies brightiques, dont il avait paru fort simple de donner une explication fondée sur l'insuffisance sécrétoire du rein pour le chlorure de sodium et sur la fixation secondaire de l'eau nécessaire à la dilution de ce sel dans les humeurs.

EXCÈS D'APPORTS EXOGÈNES HYDROCHLORURÉS

Quel que soit le mécanisme intime de l'extravasation hydropigène, on peut dire que dans toute hydropisie, plus ou moins, comme c'est l'eau et le sel exogènes qui font surtout le liquide hydropique, l'excès d'apport d'eau et de chlorure de sodium peut aggraver l'épanchement séreux. Cet excès d'apport n'est que relatif, et c'est le plus souvent le taux des sorties qui est inférieur à la moyenne normale.

Il n'en est pas moins vrai que l'introduction de quantités massives de *liquide* dans l'organisme peut produire des hydropisies : chez l'animal, Dastre et Loye (1) l'ont fort bien démontré; chez l'homme aussi, j'ai rapporté avec G. Paisseau (2) un cas mortel d'œdème pulmonaire et rénal provoqué par l'injection continue, sans contrôle suffisant, après une opération, de 10 litres de sérum artificiel en 24 heures. Pratiquement on reconnaît plus fréquemment ce rôle de l'excès d'apport hydrique par le bon résultat de la réduction des boissons chez certains hydropiques.

L'excès de la masse liquide produit par des boissons excessives peut agir de deux façons simultanément pour entraîner l'excessive extravasation de sérosité. Il accroît la pression hydraulique et, d'autre part, il dilue les colloïdes plasmatiques et par suite abaisse la pression osmotique de leurs protéines.

(1) A. Dastre et P. Loye. Le lavage du sang. *Arch. de physiol.*, 1888, t. II, p. 93. — Nouvelles recherches sur l'injection d'eau salée dans les vaisseaux. *Ibid.*, 1889, p. 253.

Voir aussi : Magnus. Die Entstehung der Hautœdeme bei experimenteller hydrämische Plethora. *Arch. f. experim. Pathol.*, 1899, Bd 42 — A. Albu. Zur experimentellen Erzeugung von Œdemen und Hydropysien. *Virchow's Arch.*, 1901, Bd 166. — André Mayer. Sur les points où se fixe temporairement l'eau dans l'organisme. *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 mars 1906, p. 588.

(2) Ch. Achard et G. Paisseau. Injection saline massive suivie de mort. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 4 déc. 1903, p. 1362.

Quant à l'excès de *chlorure de sodium* introduit dans l'organisme, il provoque, aux dépens de la réserve liquide extra-vasculaire, un afflux de sérosité lacunaire dans le sang pour diluer ce chlorure et le noyer en quelque sorte dans ce supplément de liquide. Si, à l'état morbide, le mécanisme régulateur fonctionne mal, si la diurèse se fait mal, si la fixation d'eau salée dans les tissus est augmentée, ce sel tend à acquérir un taux supérieur à la normale et alors l'eau des boissons est partiellement employée à la ramener à sa concentration physiologique. Si les ingestions d'eau sont insuffisantes, cas assez rare en clinique, la concentration du chlorure de sodium peut monter dans les humeurs. On dit alors qu'il y a une rétention chlorurée sèche, expression qui n'est pas très exacte, car il s'agit plutôt d'une rétention hypertonique. C'est ce qui arrive au plus haut degré dans les cas curieux et exceptionnels de ces « empoisonnements par le sel » où la mort survient après une ingestion massive de sel.

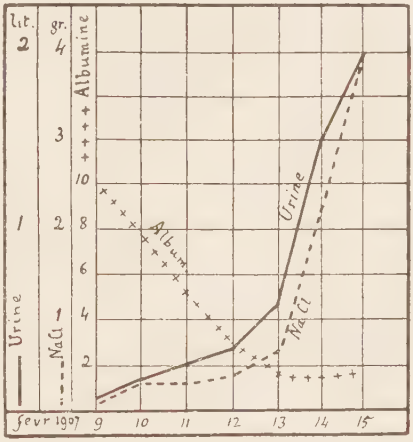

Fig. 11. — Disparition de l'oligurie chez un brightique soumis à la réduction des boissons.

La concentration saline des humeurs, quand elle se produit, diminue la pression osmotique des protéines. Si cette concentration saline ne se produit pas après l'ingestion de sel en excès parce que les boissons assurent la dilution normale du sel, la masse hydro-saline étant accrue, la dilution des colloïdes a pour conséquence une diminution de la concentration des protéines plasmatiques. On conçoit donc que la chloruration de l'organisme accroisse la rétention hydro-saline et l'hydropisie, et qu'inversement la déchloruration la diminue.

Ce rôle du chlorure de sodium dans la pathogénie des hydropisies a été exposé dans un travail que j'ai publié en 1901 (1) et dans lequel je m'appuyais sur des faits observés par divers expérimentateurs et cliniciens et sur des faits personnels. J'y montrais que le chlorure en excès dans l'organisme ne restait pas dans le sang et passait dans les tissus avec l'eau nécessaire à sa dilution, et je faisais remarquer qu'injecter du sérum artificiel aux malades en état de rétention chlorurée ne pouvait augmenter la diurèse, et n'avait d'autre effet que de remplir leurs tissus d'eau salée (2).

(1) *Loc. cit. Presse méd.*, 11 sept. 1901.

(2) On m'a prêté quelquefois l'opinion que, en formulant la théorie de l'œdème par rétention, j'avais mis sur le même pied toutes les substances retenues dont l'excrétion rénale était insuffisante. Il est facile de se convaincre qu'il n'en est rien et que je n'invoquais à l'appui que des faits expérimentaux et cliniques concernant le chlorure de sodium. Avec Laubry, parlant de la rétention chlorurée qui empêchait l'élimi-

Chez l'homme, en 1903, Widal et Lemierre constatèrent que, chez un brightique, l'œdème apparaissait quand le malade ingérait du sel et disparaissait quand il n'en prenait pas; nul autre aliment n'avait le même effet, ni la quantité des boissons. Aussi les auteurs conclurent-ils avec raison que la rétention du chlorure de sodium pouvait provoquer l'œdème brightique. Cette démonstration devenue classique fut bientôt étendue, d'ailleurs, à la généralité des hydropisies, à celles des cardiaques, des cirrhotiques, des athrepsiques (1).

Si important que soit, dans la pathogénie des hydropisies, le rôle du chlorure de sodium, il n'est toutefois pas exclusif, ni toujours primitif. D'autres substances retenues peuvent provoquer secondairement une rétention de chlorure de sodium et d'eau allant jusqu'à l'œdème. Ce qui le prouve, ce sont nos expériences avec L. Gaillard (2), démontrant que des solutions de substances diverses, injectées dans le péritoine, y provoquent un afflux de chlorure de sodium; c'est encore une expérience faite avec G. Paisseau (3), dans laquelle nous avons, par une injection massive d'une solution de sulfate de soude, provoqué chez un lapin un grand œdème. Ce qui le prouve aussi, c'est l'apparition chez l'homme d'œdèmes, dans des cas de diabète traités par des doses fortes et répétées de bicarbonate de soude; c'est également une observation d'œdème survenu chez un malade de Widal, Lemierre et André Weill, qui avait pris une dose excessive de sulfate de magnésie. Dans tous ces cas, il y a nécessairement rétention simultanée d'eau et de chlorure de sodium; mais on peut retrouver aussi dans le liquide hydropique la substance dont l'introduction en excès a provoqué la rétention secondaire d'eau salée : c'est ainsi que j'ai trouvé, avec A. Ribot (4) un excès d'acide carbonique combiné dans le liquide pleural d'une malade atteinte d'anasarque qui avait, en 24 heures, ingéré 30 gr. de bicarbonate de soude et dont le poids avait monté de 2 kilos.

On s'est demandé si c'est l'ion Cl ou l'ion Na qui, dans le chlorure de sodium, possède le pouvoir hydropigène, et l'on a d'abord plutôt rapporté

nation rénale des solutions salines injectées, nous disions même : « Cette conclusion ne s'applique, d'ailleurs, qu'aux solutions de chlorures; elle ne saurait être étendue aux solutions d'autres sels ». (Injections salines et rétention des chlorures dans certains états morbides, *Soc. méd. des hôpit.*, 25 avril 1902).

Ce qui est vrai, c'est que j'ai reconnu, dans mes expériences avec L. Gaillard, que les autres substances retenues pouvaient provoquer une rétention secondaire de chlorure de sodium, et que les autres chlorures se comportaient même comme ces autres substances (Ch. Achard. La rétention locale de chlorure de sodium provoquée par les troubles de la composition des humeurs. *Rev. de méd.*, oct. 1911).

(1) Widal et Lemierre. Pathogénie de certains œdèmes brightiques; action du chlorure de sodium ingéré. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 12 juin 1903, p. 678.

(2) Voir pour la bibliographie mon ouvrage sur le *Système lacunaire* (1924).

(3) Ch. Achard et G. Paisseau. A propos de l'œdème expérimental. *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 mai 1904, p. 746.

(4) Ch. Achard et A. Ribot. Action comparée du chlorure de sodium et du bicarbonate de soude sur une ascite cirrhotique. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 28 févr. 1913, p. 534; note de la page 537.

à l'ion Cl la fixation de l'eau. Toutefois les recherches de L.-F. Meyer avec le bicarbonate de soude chez les nourrissons, celles de Magnus Lévy faites chez les brightiques en comparant le chlorure de potassium au chlorure de sodium, attribuent à l'ion Na le rôle essentiel.

Léon Blum a soutenu cette dernière opinion dans une nombreuse série de publications. Comparant les bilans de chlore, sodium et potassium après une forte ingestion de bicarbonate de soude ou de potasse, constatant les effets déchlorurants et diurétiques des chlorures de calcium et de potassium à fortes doses, il conclut que c'est l'ion Na retenu qui fixe l'eau, et que les ions K et Ca, en le déplaçant, agissent sur la structure des molécules dissoutes dans les humeurs et forment ainsi un groupe de diurétiques très particuliers qu'il propose d'appeler diurétiques interstitiels.

A vrai dire, la rétention de plus de sodium que de chlore après ingestion de bicarbonate de soude se conçoit par une rétention du bicarbonate que nous avons constatée avec A. Ribot. Nous savons aussi par nos expériences avec L. Gaillard, que les chlorures de potassium et de sodium ne peuvent nullement se substituer physiologiquement au chlorure de sodium, et quant à leur action hydragogue, d'ailleurs inconstante, elle ne prouve pas que les ions Na soient excrétés autrement qu'en compagnie d'ions Cl. Peu importe donc que ce soit l'ion Cl ou l'ion Na qui possède le pouvoir hydropigène, si l'association des deux est nécessaire pour que l'un ou l'autre soit capable d'agir.

J'ai tenté avec A. Leblanc d'aborder le problème plus directement en injectant dans des ascites du chlorure de calcium ou du lactate en solution hypertonique. Il ne nous a pas paru que les différences légères provoquées par l'introduction de ces sels dans l'équilibre minéral de l'épanchement fussent de nature à permettre d'attribuer plus d'importance à l'ion Cl qu'à l'ion Na.

RÉSUMÉ PATHOGÉNIQUE. THÉORIE MÉCANIQUE DE L'HYDROPISIE

On peut résumer ainsi cette pathogénie de l'hydropisie.

Les ***membranes perméables*** à travers lesquelles se font les courants liquides qui engendrent les sérosités hydropiques sont normalement perméables aux cristalloïdes mais beaucoup moins aux colloïdes ; à l'état pathologique, l'inflammation aiguë accroît cette perméabilité aux colloïdes.

La ***force*** qui détermine le courant d'extravasation hydropique est, comme à l'état normal, une *résultante*. Si le liquide était de l'eau pure, la seule force en jeu serait la PRESSION HYDRAULIQUE dans les capillaires. Mais le plasma contient, outre de l'eau, des molécules et des ions de cristalloïdes et des micelles de colloïdes. La CONCENTRATION DES CRISTALLOÏDES peut se faire sentir dans un sens ou dans l'autre suivant que cette concentration est plus forte dans le plasma ou dans le liquide lacunaire, et le

passage se fait avec une certaine sélection en ce qui concerne les charges électriques. Quant aux colloïdes, s'ils ne peuvent le plus souvent traverser les membranes, ils interviennent, du moins, par leurs charges électriques et la PRESSION OSMOTIQUE DES PROTÉINES qui les constituent s'oppose à l'effet de la pression hydraulique. A l'état pathologique, la pression hydraulique dans les capillaires est sujette à de grandes variations ; la pression osmotique des protéines, ou plus simplement peut-être la concentration des protéines par gramme dans le plasma, peut aussi être modifiée : elle est notamment abaissée dans les hydropisies brightiques. Aussi peut-on penser que l'élévation de la pression capillaire, par stase principalement, engendre la plupart des œdèmes mécaniques et que l'abaissement de la concentration des protéines par gramme dans le sérum engendre ceux des affections rénales. Il est possible enfin qu'il y ait un rapport inverse entre l'indice lipémique et la constitution protéique dans les colloïdes dont sont formés les sols des humeurs et les gels des tissus.

Parmi les lésions et les désordres fonctionnels qui provoquent les hydropisies, les troubles vasculaires, dus soit aux altérations du système circulatoire soit aux troubles vaso-moteurs, agissent surtout sur la pression hydraulique ; les troubles des émonctoires, c'est-à-dire surtout des reins, en provoquant l'oligurie, accroissent la masse liquide et modifient la pression hydraulique, mais en outre modifient aussi par dilution la concentration des protéines et la concentration des cristalloïdes ; les altérations des humeurs et des tissus agissent aussi sur la concentration des cristalloïdes et sur la concentration des colloïdes dans le plasma.

En clinique, cette combinaison d'effets élémentaires est très fréquente. Dans l'asystolie, à la stase rénale peut s'associer l'altération des tissus mal irrigués ; dans les maladies aiguës, la circulation, l'élimination rénale, la nutrition des tissus, la constitution des humeurs sont modifiées.

L'*eau* et le *chlorure de sodium* étant les principaux constituants des sérosités, et leur proportion se réglant solidairement dans les humeurs vasculo-lacunaires, il s'ensuit que toutes les fois que les entrées de l'un d'eux dépassent les sorties, la masse liquide augmente dans l'organisme et l'hydropisie tend à se former ou à s'accroître.

Lorsque les conditions de l'extravasation hydropique sont réalisées par la prédominance de la pression hydraulique dans les capillaires sur la pression osmotique des protéines, le sel ingéré, élevant légèrement la chlorémie, nécessite un nouvel équilibre de Donnan qui l'entraîne dans les tissus, de sorte que les variations de la chlorémie sous l'influence des ingestions de sel sont minimes. L'œdème les amortit et la chlorémie reste à peu près étale, sans subir les flux et reflux passagers qu'elle présente, en raison de l'alimentation salée, chez le sujet normal. L'œdémateux qui mange du sel se comporte à cet égard comme le sujet normal au régime sans sel, ainsi que le remarque Chabanier. Il n'en diffère pas moins du sujet normal en ce qu'il ne peut, comme lui, régler les sorties sur les entrées ; mais ce n'est pas la faute de ses reins s'il n'y parvient pas.

Cette fixité de la chlorémie chez l'hydropique fait que le seuil de l'excrétion chlorurée reste adapté à la chlorémie, car c'est, d'après les constatations de Chabanier pour le chlorure de sodium et pour le glycose, l'intensité des variations de la substance dans le sang qui modifie surtout le rapport de son seuil d'excrétion à son taux sanguin.

La suppression du sel alimentaire tendant à diminuer la chlorémie, nécessite aussi chez l'hydropique un nouvel équilibre de Donnan, mais en sens contraire, c'est-à-dire dans le sens d'une résorption liquide.

La théobromine agit suivant Chabanier en disloquant l'adaptation du seuil d'excrétion chlorurée à la chlorémie et en provoquant une fuite de chlorure par le rein. Seulement, agissant sur le rein, elle n'est pas efficace dans toutes les hydropisies.

L'absence d'œdème dans la sclérose rénale avec hyperazotémie s'explique parce que la pression osmotique des protéines n'est pas très abaissée.

De tout ce que nous venons d'exposer, il résulte que nous sommes amenés à une *théorie mécanique* de l'hydropisie : l'extravasation surabondante de liquide lacunaire est la conséquence de la rupture d'un équilibre de forces. Suivant les cas, c'est la pression hydraulique qui est trop forte ou c'est la pression osmotique des protéines qui est trop faible. L'excès d'eau, l'excès de chlorure de sodium n'agissent que d'une manière indirecte, en modifiant ces deux forces. Les altérations humorales, portant sur la constitution lipo-protéique des colloïdes, agissent aussi par l'effet mécanique de la pression osmotique des protéines.

Enfin, comme il s'agit d'un échange entre deux systèmes organiques, d'un échange inter-vasculo-lacunaire, il y a lieu d'envisager la part qui revient respectivement au liquide vasculaire, c'est-à-dire au plasma sanguin, et au liquide lacunaire, c'est-à-dire à la sérosité. Or, tant en ce qui concerne la pression hydraulique que la pression osmotique des protéines, ce sont les variations pathologiques du plasma qui paraissent de beaucoup les plus importantes dans la plupart des cas d'hydropisie.

Cette théorie mécanique, il importe de le souligner, laisse une part très grande aux *influences locales*. Celles-ci ne peuvent être niées et lorsque j'avais, en 1901, attribué l'œdème à un trouble de la régulation des humeurs et à une rétention déterminant une dérivation d'eau salée dans les tissus, je n'avais pas manqué de tenir compte de ces actions locales. Même en cas d'anasarque, ces influences se manifestent dans les localisations initiales ou terminales de l'œdème, quand il apparaît ou se résorbe.

Altération des parois, modification de la pression hydraulique et de l'équilibre de Donnan des protéines, action de la pesanteur, troubles vasomoteurs, stase capillaire, viciations humorales, lésions des tissus, tout ce qui localement favorise l'extravasation ou gêne la résorption crée dans le système vasculaire des points de fuite.

On s'explique ainsi que chez un même sujet, se produisent des déplacements de liquide hydropique et que, par exemple, après ponction d'une

ascite, on constate la résorption d'un œdème des jambes, dont le liquide va reformer l'ascite, comme Lemierre et Levesque en ont cité des exemples. En ce cas, le point de fuite du système porte est plus important que celui des capillaires des membres inférieurs et, l'inondation péritonéale continuant, le liquide débordé dans les jambes, rentrant dans le lit du fleuve, alimente cette inondation.

Un exemple plus banal de cette inégalité des points de fuite s'observe même chez le sujet normal en ce qui concerne les sécrétions aqueuses. Quand on boit une assez grande quantité d'eau par un temps froid, cette eau est rejetée par son émonctoire naturel, par l'urine ; mais si on la boit par un temps chaud et le corps en sueur, c'est par la peau qu'elle s'élimine en augmentant la sudation. La transpiration, dans ce dernier cas, motivée par la nécessité de la régulation thermique, a ouvert un point de fuite momentanément plus important que celui du rein.

C. — *THÉRAPEUTIQUE PATHOGÉNIQUE*

Les données que nous venons d'exposer sur le mécanisme des hydropisies conduisent à des applications thérapeutiques dont ce n'est pas ici le lieu de faire une étude détaillée, mais dont nous devons indiquer le principe parce qu'il repose sur la pathogénie.

Il y a d'abord des *moyens palliatifs* qui consistent à évacuer mécaniquement le liquide hydropique par mouchetures, ponction, trépanation, drainage ou encore à le déplacer, par l'élévation de la partie œdématiée, vers des tissus plus favorables à sa résorption.

Mais parmi les *moyens indirects* qui, sans supprimer la cause même de l'hydropisie, peuvent en atténuer, voire même en supprimer les effets, la restriction de l'eau et du sel est particulièrement intéressante, parce qu'elle repose entièrement sur la physiologie du système lacunaire.

La ***réduction des boissons*** (cure de Karell) (1) est moins souvent indiquée que celle du chlorure de sodium, parce que la soif, dont la déshydratation des tissus est la cause ordinaire, n'est généralement pas vive chez les hydropiques et parce qu'on ne les oblige plus à boire d'énormes quantités de lait, comme on le faisait autrefois, alors que l'on considérait le lait comme une sorte de médicament hydragogue, agissant d'autant mieux qu'on le donnait à plus forte dose.

(1) Karell. *Arch. génér. de méd.*, 1866. — Von Noorden. Zur Behandlung der chronischen Nierenkrankheiten. *Sem. méd.*, 1899, p. 148. — P. Merklen. *Leç. sur les troubles fonctionnels du cœur*, Paris, 1908. — Huchard et Fiessinger. Médication d'urgence par la réduction des liquides. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 11 févr. 1908. — F. Widal. La réduction des liquides dans le mal de Bright. *Ibid.*, 18 févr. 1908. — Courtellemont. L'imperméabilité rénale quantitative. *Sem. médic.*, 18 août 1909.

Par contre, la suppression du sel alimentaire *(régime déchloruré)* (1) s'impose d'autant plus que l'appétence pour le sel ne semble nullement diminuée chez les hydropiques.

On peut dire que la restriction du sel est indiquée dans toutes les hydropisies, car l'abondance de l'ingestion du sel les accroît régulièrement. Toutefois le résultat thérapeutique varie dans son degré.

Qu'il s'agisse d'hydropisies brightiques, cardiaques, mécaniques, dyscrasiques, trois éventualités sont possibles : la résorption de l'épanchement, son état stationnaire, ou enfin son accroissement mais avec un ralentissement dans sa progression.

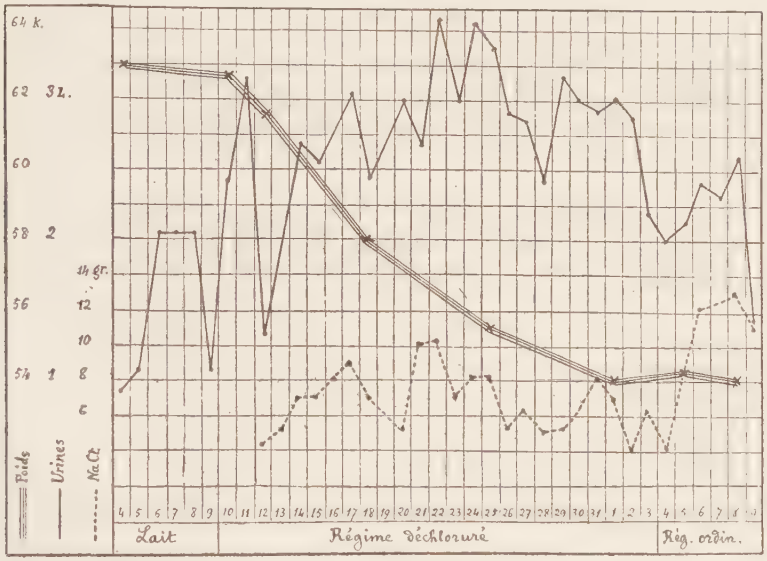

Fig. 12. — Résorption d'une ascite cirrhotique, chute du poids sous l'influence du régime déchloruré.

C'est surtout au début de l'hydropisie que ce régime se montre efficace. Il peut arrêter net l'anasarque des néphrites aiguës ou des poussées aiguës des néphrites chroniques. Il peut même prévenir l'œdème de la néphrite scarlatineuse, qu'on ne voit plus guère aujourd'hui parce qu'on soumet les scarlatineux au régime hypochloruré. Dans les cardiopathies, c'est aussi dans les premières atteintes de l'asystolie que ce régime donne les résultats les plus remarquables, et de même dans l'ascite cirrhotique,

(1) Widal et Javal. La cure de déchloruration. Son action sur l'œdème, sur l'hydratation et sur l'albuminurie à certaines périodes de la néphrite épithéliale. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux de Paris*, 1903, p. 733.

Voir Ch. Achard. Le rôle du sel en thérapeutique. *L'Œuvre médico-chirurgicale*, 1904, n° 40 et *Clin. médic. de l'hôpital Beaujon*, 2e série, Paris, 1925, p. 248.

c'est dans les premiers stades de l'épanchement que sa résorption est le plus facile.

On peut concevoir l'inégale fréquence de ces résultats heureux dans les diverses rétentions hydro-chlorurées. Celles qui surviennent dans les affections rénales sont liées à des lésions superficielles des tubes qui ne sont pas toujours irrémédiables : l'alimentation déchlorurée atténue immédiatement les fâcheux effets d'un apport qui dépasse les sorties. On gagne ainsi du temps et, la lésion rénale s'atténuant, la rétention d'eau chlorurée et sa cause même disparaissent. Il n'en est plus ainsi quand la maladie est ancienne, quand vraisemblablement existent des causes extra-rénales de rétention hydro-saline et quand le trouble dyscrasique engendre l'abaissement de la pression osmotique des protéines plasmatiques.

Dans les affections cardiaques, en cas d'asystolie passagère, l'hydropisie est effacée par la déchloruration qui permet aussi de gagner du temps et d'attendre que, par suite d'une meilleure irrigation des reins, l'élimination de l'eau et du chlorure de sodium ait repris son ampleur normale.

Dans les hydropisies localisées, de cause surtout mécanique, telles que l'ascite cirrhotique, l'œdème phlébitique, il n'y a pas de cause générale de rétention, mais l'obstacle local de la circulation n'en est que plus difficile à lever. L'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque déterminent la pléthore liquide dans tout l'ensemble du système lacunaire, ce qui donne à la déchloruration un champ d'action très vaste, de sorte que rapidement une grande quantité de la sérosité retenue peut repasser dans le système vasculaire et s'éliminer dans la mesure compatible avec les facultés d'élimination dont l'organisme dispose. Dans les hydropisies localisées, le champ de la déchloruration est beaucoup plus restreint, en même temps que le point de fuite, s'il est plus circonscrit, est plus largement ouvert. Aussi la résorption de l'ascite cirrhotique n'est-elle pas l'éventualité la plus fréquente ; aussi voit-on les œdèmes surajoutés à l'ascite se résorber souvent plus vite et mieux que le liquide du péritoine. De même les épanchements inflammatoires, dont la cause locale agit d'une façon permanente comme un point de fuite toujours béant, ne cèdent guère au régime sans sel, encore que l'hyperchloruration puisse les augmenter.

Il est à remarquer que le régime déchloruré est surtout efficace chez les malades qui sont capables d'ingérer et de digérer une certaine quantité d'aliments. Ceux qui ne mangent ni ne boivent et qui pourtant réalisent le mieux la privation de sel et d'eau, ne résorbent souvent pas leur hydropisie. C'est qu'il est nécessaire, pour la résorption, que les échanges inter-vasculo-lacunaires se passent avec une certaine intensité, ainsi que la rénovation du sang et des sérosités lacunaires.

Quelque bons effets que produise le régime sans sel dans la cure des hydropisies, on ne saurait pourtant le considérer que comme un traitement palliatif, qui ne s'adresse pas à la cause essentielle de l'hydropisie. Ce n'est pas la privation de sel qui modifie les altérations tubulaires ou

la sclérose du rein, ni le jeu défectueux du myocarde, ni la cirrhose du foie. S'il atténue ou évite des troubles gênants, voire même dangereux, tels que l'œdème aigu du poumon, l'hydropisie cérébro-méningée, il a souvent besoin d'être aidé par une thérapeutique moins indirecte qui stimule les fonctions du rein ou du cœur, qui améliore la nutrition générale, qui diminue la stase locale.

D. — *TROUBLES PROVOQUÉS PAR LA PLÉTHORE LACUNAIRE*

L'hydropisie, ou d'une façon plus générale la pléthore lacunaire, si elle est souvent engendrée par une gêne circulatoire, apporte aussi à la circulation vasculaire une gêne et nécessite de la part du cœur un effort supplémentaire qu'il n'est pas toujours en état de supporter.

En outre, elle entraîne encore pour conséquence le ***ralentissement des échanges*** entre les tissus et le sang, d'autant plus que les substances qui vont au sang ou qui en viennent se diluent dans cette masse liquide supplémentaire. C'est ce qu'on peut vérifier en étudiant, comme je l'ai fait avec le bleu de méthylène et l'iodure de potassium, le retard d'élimination que subit, en cas de grande hydropisie, une substance étrangère introduite dans l'organisme (1).

Enfin certaines hydropisies locales peuvent déterminer des ***troubles mécaniques***.

Si la masse liquide extravasée est presque partout en rapport avec des parties molles aisément déplaçables qui lui permettent de subir sans inconvénient pour l'organisme des augmentations ou des réductions importantes de volume et de pression, il est pourtant quelques endroits où ces variations pathologiques ne vont pas sans dommage : ce sont principalement les espaces sous-arachnoïdiens et les cavités ventriculaires, les cavités de l'oreille interne et celles du globe oculaire, où les liquides lacunaires sont enfermés dans des parois presque inextensibles.

L'excès de pression du LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN provoque la céphalalgie, les vertiges, des vomissements, des troubles visuels de stase papillaire, parfois des convulsions, la somnolence, le coma. Il est facile d'apprécier au doigt l'excès ou le défaut de pression de ce liquide, chez les nouveau-nés aux fontanelles, et chez les trépanés à l'endroit de la brèche osseuse. On peut mesurer les variations de cette pression, en pratiquant la ponction lombaire, avec le manomètre de Claude.

Dans les ventricules cérébraux, le liquide, d'après Cestan, Riser et Laborde, a une pression nulle en position assise ou couchée, mais qui devient positive quand la tête est basse, quand on comprime les jugulai-

(1) Ch. ACHARD. Influence des hydropisies sur les éliminations urinaires. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 8 juin 1906, p. 591.

res, quand on fait inhaler du nitrite d'amyle, quand on injecte de l'adrénaline ou de l'extrait de plexus choroïdes.

La toux, les efforts accroissent la pression du liquide céphalo-rachidien.

Dans la position horizontale, la pression du liquide est de 60 à 125 millimètres d'eau, soit 20 fois moindre que la pression artérielle et peu différente, mais plutôt un peu au-dessus de la pression veineuse qui est de 65 à 145 millimètres, enfin très supérieure à la pression de la lymphe qui n'est que de 20 millimètres.

Les injections veineuses hypertoniques abaissent la pression du liquide céphalo-rachidien, et les injections hypotoniques l'élèvent en provoquant des variations de volume des centres nerveux et en donnant lieu, les premières à un appel d'eau vers le sang, les secondes à une extravasation de liquide. Ces données ont fait l'objet d'applications thérapeutiques (1).

Dans l'*oreille interne*, les liquides lacunaires paraissent jouer à l'état normal un rôle important dans la physiologie de l'audition et de l'orientation. On rapporte à l'excès de pression de ces liquides des *troubles de l'ouïe*, subjectifs et objectifs, bourdonnements d'oreille et surdité, et des *troubles vertigineux* que parfois améliore la ponction lombaire.

Le GLOBE OCULAIRE doit à l'humeur aqueuse et au corps vitré sa *tension* qui se mesure à l'aide du tonomètre de Schiötz. A l'état physiologique, cette pression, chez l'animal, est de 25 à 30 millimètres de mercure et ne subit que d'une façon modérée le contre-coup des variations de la pression sanguine : lorsque celle-ci, en effet, descend à 70 ou monte à 180, celle de l'humeur aqueuse n'est que de 23 ou 40, si bien qu'on doit admettre une régulation propre de la pression intra-oculaire.

A l'état pathologique, le *glaucome* représente une sorte de syndrome d'hypertonie oculaire et d'œdème du globe de l'œil. A. Cantonnet a fait ressortir la part qui revient aux phénomènes osmotiques dans sa pathogénie, et la thérapeutique a tiré aussi de ces données quelques indications (2).

Dans la PLÈVRE les épanchements liquides refoulent le poumon et l'on attribue généralement la dyspnée qui les accompagne à la compression de cet organe et au déplacement du cœur quand le liquide siège dans la plè-

(1) L. WEED et P. Mc KIBBEN. Pressure changes in the cerebro-spinal fluid following intravenous injection of various concentrations. *Amer. Journ. of physiol.*, 1919, vol. 57, p. 512. — F. FOLEY et T. PUTNAM. The effect of salt ingestion in cerebro-spinal fluid pressure and brain volume. *Ibid.*, 1920, vol. 58, p. 464. — P. WERTHEIMER. Comment on peut modifier la pression du liquide céphalo-rachidien. *Rev. de chir.*, 1922, nos 10-11. — W. HUGSON. A method for the administration of sodium chlorid for headache. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 10 déc. 1921. — LERICHE. Action des solutions hypertoniques en ingestion ou en injection dans le traitement de l'hypertension crânienne par tumeur. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 17 janv. 1922 ; Sur l'hypotension du liquide céphalo-rachidien. *Lyon chirurg.*, janv.-févr. 1922, p. 57.

(2) A. CANTONNET. Traitement du glaucome par les substances osmotiques. *Arch. d'ophtalmol.*, janv. 1904 ; Les échanges osmotiques entre les humeurs intra-oculaires et le plasma sanguin. *Thèse de Paris*, 1905. — L. WECKERS. L'ophtalmotonus et la concentration moléculaire du sang. *Presse Médic.*, 9 janv. 1924, p. 25.

vre gauche. Je ne crois pas que ce soient les causes principales de la gêne respiratoire, car en substituant de l'air au liquide, malgré la persistance de la compression pulmonaire et même de la déviation cardiaque, on procure un soulagement considérable de cette dyspnée. C'est, à mon sens, le poids du liquide sur le diaphragme qui produit surtout la dyspnée, la mince lame de ce muscle n'étant nullement en état de supporter une charge de 2 ou 3 kilos de liquide (1).

Dans le PÉRITOINE, l'excès de la pression du liquide épanché produit le refoulement du diaphragme et la dyspnée, la distension de la cicatrice ombilicale (hernie ascitique), enfin la gêne de toute la circulation veineuse de l'abdomen. Aussi voit-on parfois, après la ponction, cette circulation s'améliorer grandement. J'ai observé un malade, cirrhotique, dont l'ascite se reproduisait avec une rapidité telle que, quinze jours après chaque ponction, l'anurie devenait complète : il fallait alors le ponctionner pour rétablir la diurèse (2).

Il est manifeste que c'est à l'excès de pression du liquide épanché que doit être attribuée la gêne circulatoire des épanchements péricardiques, la douleur de celles des articulations et des gaînes tendineuses.

L'ŒDÈME sous-cutané est une cause de gêne plutôt que d'accidents véritables, si l'on met à part la facilité des infections cutanées à son niveau. Mais il est deux localisations viscérales de l'œdème qui peuvent entraîner mécaniquement des accidents redoutables : ce sont l'œdème sous-méningé avec hydrocéphalie interne, qui détermine ce que les anciens appelaient l'*apoplexie séreuse*, et l'*œdème aigu du poumon* qui consiste en un blocage des alvéoles pulmonaires par le liquide extravasé rompant la fragile barrière de l'épithélium alvéolaire.

La pléthore lacunaire dont nous venons d'indiquer les conséquences pathologiques, n'a cependant pas que des inconvénients. De même que beaucoup d'autres phénomènes morbides, on peut l'envisager comme une réaction de défense. L'extravasation d'eau salée prévient le danger d'une excessive augmentation de la masse de sang. Elle dérive hors des vaisseaux, dans un système lacunaire où elles sont moins dangereuses pour les cellules, les substances toxiques, et celles-ci se diffusent dans ce vaste système comme dans un champ d'épandage et parfois s'y neutralisent. Le liquide d'œdème est même à ce point dépourvu de toxicité que Fleig l'a conseillé comme meilleur conservateur des fonctions cellulaires que le sérum et les solutions d'eau salée.

Cette conception du rôle des œdèmes, que j'ai formulée en 1901, a été reprise depuis par divers auteurs.

(1) Ch. ACHARD et E. WELTER. Déviation persistante du cœur à droite après la ponction d'un épanchement pleural gauche, suivie d'insufflation gazeuse. Remarques sur la disparition des troubles fonctionnels. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 19 févr. 1915, p. 129.

(2) Ch. ACHARD. La rétention du chlorure de sodium dans les ascites d'origine mécanique. *Congr. franç. de méd.*, Liège, sept. 1905, p. 61.

III

DÉSHYDRATATION

A l'opposé de la surcharge hydro-saline que nous venons d'étudier, on observe à l'état morbide une véritable décharge hydro-saline, qui vide de son liquide l'ensemble du système lacunaire ou l'un de ses départements.

Dans le *jeûne* avec suppression des boissons, le poids baisse, mais l'élimination aqueuse se réduit et, quand cesse le jeûne, elle ne se relève que deux ou trois jours après la reprise des boissons, quand l'organisme a reconstitué sa provision liquide. Il est remarquable que pendant le jeûne, grâce à la réduction des pertes hydriques, la proportion de l'eau dans les tissus et humeurs reste sensiblement normale : la densité du sang n'augmente même que fort peu (Dennig).

La *gêne de l'absorption digestive*, par sténose de l'œsophage ou du pylore, agit de la même manière, en restreignant les apports hydriques.

La *suppression du sel* alimentaire produit l'effet inverse de l'hyperchloruration, c'est-à-dire une déshydratation. Déjà chez le sujet normal, cette suppression produit, en même temps que la diminution rapide de l'excrétion chlorurique, une légère diminution du poids ; puis, à la reprise du régime salé, l'organisme retient une certaine quantité de sel pour refaire sa provision, et le poids en même temps se relève (Widal et Javal).

L'augmentation des sorties d'eau agit comme la diminution des apports pour diminuer la masse liquide du système lacunaire.

L'*évacuation brusque d'une hydropisie* localisée, telle que la ponction d'une ascite, est suivie de la reproduction de l'épanchement, parce que le point de fuite subsiste. Mais elle provoque dans tout le système lacunaire des modifications, dues à l'afflux de liquide vers le sang, mais dont il n'est pas très facile de préciser le rythme parce qu'il s'y ajoute d'autres modifications dans l'état de la circulation.

Les *crises urinaires*, qui terminent la rétention des diverses substances dans les maladies aiguës, ou qui traduisent la résorption d'hydropisies dans les affections chroniques, circulatoires et rénales, sont encore des exemples de ces décharges du système lacunaire qui tendent à rétablir l'état normal. Il est fréquent en pareil cas de constater, comme nous l'avons indiqué avec Loeper (1), une dilution du sang qui indique le passage dans les vaisseaux du liquide extravasé, avant son élimination par le rein.

(1) M. Loeper. Dilution sanguine et polyurie. *Presse médic.*, 23 mai 1903, p. 389. Voir aussi : Etienne Bernard. Rech. cliniques et physiopathologiques sur la saignée. *Thèse de Paris*, 1925.

La *polyurie essentielle* ou diabète insipide hydrurique, lorsqu'elle ne relève pas de ce trouble psychique entraînant une impulsion à boire que nous avons proposé, avec Louis Ramond, d'appeler potomanie, se traduit par un besoin réel d'ingestions liquides, soif vraie, qui compense la tendance continuelle à l'élévation de la concentration moléculaire des humeurs, par suite de la perte excessive de l'eau (1). La sécheresse et la flaccidité de la peau, l'amaigrissement en témoignent. Rapportée d'abord à un trouble hypophysaire, cette polyurie simple est attribuée, depuis les intéressantes recherches de Jean Camus et G. Roussy, à des lésions des centres infundibulo-tubériens. Ces centres régleraient la teneur en eau de l'organisme. Mais on ne connaît pas bien de quelle manière ils agissent pour provoquer la fuite d'eau par le rein. W.-H. Veil, Ambard et Lux admettent un mécanisme rénal, une modification du seuil d'excrétion de l'eau. Ehrich-Meyer et Meyer-Bisch estiment que dans certains cas s'ajoute au trouble rénal un trouble siégeant dans les tissus (2).

Les troubles les plus graves qui résultent de la spoliation aqueuse du système lacunaire forment un *syndrome de déshydratation* assez caractéristique, mis en évidence par A. Chauffard. Le faciès prend un aspect ridé, les traits sont tirés, les yeux enfoncés dans les orbites ; le sujet paraît amaigri ; la peau est flasque et, si on la prend entre deux doigts, elle garde facilement le pli. Chez le nouveau-né atteint de diarrhée, ces caractères sont très apparents et il s'y joint une dépression des fontanelles très facile à constater. On note aussi dans ces états de déshydratation, un abaissement de la pression artérielle et une hypotonie du globe oculaire. Si la déshydratation se prolonge, les accidents peuvent aboutir à la tétanie, au délire, au coma et à la mort.

L'examen du sang montre un accroissement de densité, un excès d'urée (1 gr. 20 à 1 gr. 50 p. litre) et de la polycythémie (8.400.000 globules rouges par mm. c.). A l'autopsie, les tissus donnent à l'analyse une diminution de leur teneur en eau (3).

Les causes de déshydratation sont variées. C'est d'abord la diarrhée profuse, telle qu'on la voit dans les dysenteries graves et le choléra. Ce

(1) Chez deux de mes malades, A. Leblanc a trouvé une concentration du sang : les albumines du sérum atteignaient les taux de 90 et 114 o/oo.

(2) W.-H. Weil. Ueber die Wirkung gesteigerter Wassergefur auf Blutzusammensetzung und Wasserbilanz. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1916, Bd. 119, p. 376. — L. Ambard et H. Lux. Le diabète insipide. *Arch. des mal. des reins*, avril 1922, p. 78. — Ehrich-Meyer et R. Meyer-Bisch. *Klin. Wochenschr.*, 30 sept. 1924.

Il serait intéressant d'appliquer à la polyurie essentielle les données de Cushny par le mécanisme de la sécrétion rénale. Chez un de mes malades, la pression osmotique des protéines du sérum, mesurée par A. Leblanc, était de 29, ce qui est un chiffre faible ; mais je ne prétends rien conclure d'un fait unique.

(3) A. Chauffard et H. Rendu. Le syndrome de déshydratation aiguë dans le coma diabétique. *Rev. de méd.*, juin 1912, p. 417. — A. Chauffard, Mlle Le Conte et M. Doric. La déshydratation du sang et des organes dans le coma diabétique. *Presse médic.*, 2 avril 1917, p. 185. — Rumpf. Zur Entstehung des Coma diabeticum. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1902, Bd. 54, p. 261.

sont ensuite les vomissements incoercibles de la grossesse, ceux des sténoses pyloriques qui interdisent le passage des liquides dans l'intestin et par conséquent leur absorption, en même temps qu'ils s'accompagnent souvent d'une hypersécrétion du liquide gastrique. Plus rarement les sueurs profuses, cause le plus souvent transitoire, ou l'excès d'exhalation pulmonaire dans les dyspnées suffisent à produire une déshydratation de quelque importance. Mais ces diverses conditions peuvent se trouver réunies. Dans certains comas, l'impossibilité d'ingérer des boissons, les sueurs abondantes et la respiration profonde et stertoreuse ajoutent leur action pour déshydrater l'organisme. C'est surtout dans le coma diabétique que Chauffard a montré cette association de causes. Mais il faut se garder de rapporter à cette déshydratation, comme l'ont fait certains auteurs, la pathogénie du coma diabétique : c'est au contraire le coma qui est la cause de ces spoliations aqueuses.

Le traitement de la déshydratation saline consiste nécessairement dans l'introduction d'eau dans l'organisme, par voie gastrique, s'il se peut, sinon par voie rectale, ou enfin par voie sous-cutanée ou intraveineuse ; mais dans ces deux derniers cas, l'on ne peut injecter de l'eau pure ; or il n'est pas toujours indiqué d'introduire en même temps du sel et l'on pourra parfois préférer l'addition de sucre et particulièrement de glycose. Mais s'il n'y a pas d'excès de la concentration saline des humeurs, le sel sera fort utile pour fixer l'eau.

Dans les diarrhées infantiles, on combat ainsi la déshydratation saline par le bouillon de légumes salé ou par les injections salines ; l'excès de ces liquides peut provoquer l'œdème, mais leur usage modéré fait remonter le poids par la fixation de l'eau, et j'y recours souvent dans ma crèche pour rassurer les mères qu'effraye la chute de poids provoquée par la diète hydrique.

L'étude que nous venons de faire du système lacunaire nous a montré l'admirable ensemble d'actes harmoniques qui concourent à maintenir la stabilité physico-chimique du milieu humoral. Cette stabilité, qui implique chez les organismes supérieurs une délicatesse plus grande dans les fonctions, est due pour la plus grande part à la disposition anatomique de ce système et aux échanges variés qui s'établissent entre lui et le système vasculaire sanguin et lymphatique. Tous ces actes régulateurs s'accomplissent par le jeu des forces physico-chimiques, sans qu'il soit besoin d'invoquer le mystère d'une force vitale.

A l'état pathologique, le désordre apparaît dans les conditions de l'équilibre humoral, mais il est remarquable cependant de constater la persistance des efforts de régulation dont l'organisme reste longtemps capable. Sous ce rapport, l'expérimentation chez les animaux, dans les recherches que j'ai faites avec Gaillard et Paisseau (1) sur les injections massives de

(1) Ch. Achard, L. Gaillard et G. Paisseau. Sur les effets des injections massives de solutions diversement concentrées. *Arch. de méd. expérim.*, janv. 1905, p. 102.

solutions variées, montre combien dure jusqu'aux approches de la mort cette tendance régulatrice.

On peut néanmoins provoquer une sorte de paralysie de cette régulation. Dastre et Loye, dans leurs expériences sur le lavage du sang, avaient vu que l'anesthésie chloroformique, gênant l'élimination rénale, facilitait l'accumulation du liquide dans les tissus. De même avec L. Gaillard, j'ai constaté des troubles de cette régulation sous l'action du chloroforme et de l'éther ou à la suite de traumatisme des centres nerveux (1).

(1) Dastre et P. Loye. Nouvelles recherches sur l'injection d'eau salée dans les vaisseaux. *Arch. de physiol.*, 1889, p. 253. — Ch. Achard et L. Gaillard. Sur les troubles de la régulation osmotique. *Arch. de méd. expérim.*, nov. 1905, p. 669.

LA LYMPHE

PAR

Léon BINET et L. JUSTIN-BESANÇON

Professeur agrégé de physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Préparateur à la Faculté de Médecine.

Il est classique de désigner, sous le nom de lymphe, aussi bien le liquide dans lequel baignent les cellules de l'organisme (lymphe interstitielle), que celui qui circule dans des vaisseaux appropriés (lymphe canaliculaire).

Contre une telle conception, se sont élevés différents auteurs et aujourd'hui, étendant les conceptions de Bichat, Ch. Achard (1) individualise un « système lacunaire », formé des fentes intercellulaires, des espaces aréolaires du tissu conjonctif et d'une série de cavités closes, grandes ou petites (la région sous-arachnoïdienne et les membranes séreuses). C'est dans ce vaste assemblage que se trouve enclose la plus grande partie du liquide de l'organisme, *le liquide lacunaire*, le milieu des échanges cellulaires, le vrai milieu intérieur. Or ce liquide lacunaire est en relation étroite avec deux liquides vasculaires : le sang et la lymphe. Celle-ci circule dans un ensemble de vaisseaux, de capillaires clos par un endothélium, qui prennent leur origine, au voisinage des capillaires sanguins, par des culs-de-sac borgnes, « plongent en quelque sorte leurs racines dans le système lacunaire » et vont se terminer dans le système veineux. Le système lymphatique rapporte ainsi au sang l'eau de réserve accumulée dans le système lacunaire qu'il draine selon les besoins, afin de maintenir le volume de la masse sanguine. D'autre part, un tel système traverse des ganglions, générateurs de globules blancs, et il va ainsi déverser dans le sang circulant des éléments figurés dont il se sera chargé. Enfin, au niveau de l'abdomen, le système lymphatique reçoit de l'intestin des matériaux nutritifs importants, représentés surtout par des matières grasses et va jouer ainsi un rôle considérable dans le transport des graisses.

(1) Ch. Achard. *Le Système lacunaire*, p. 225 du même tome.

I

MOYENS PERMETTANT D'OBTENIR DE LA LYMPHE

Pour obtenir de la lymphe, il est classique de s'adresser au canal thoracique du chien, ou au grand conduit lymphatique cervical du cheval.

A. — Chez le CHIEN, on peut recueillir de la lymphe par ponction directe de la citerne de Pecquet, mais il est préférable d'établir une

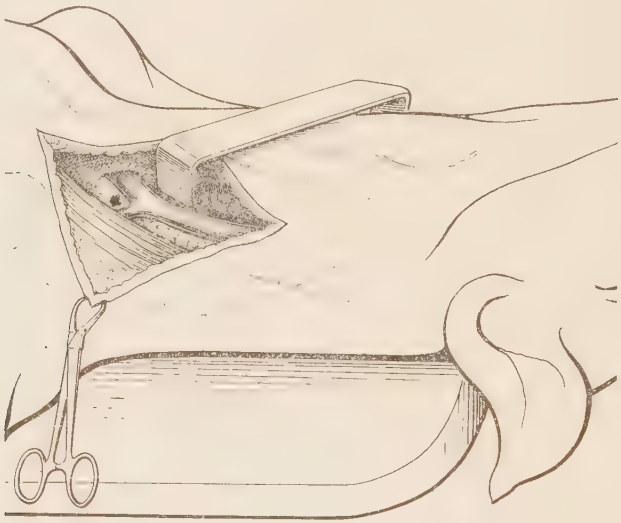

Fig. 1. — Découverte, chez le chien, de la veine jugulaire externe, qui sert de repère pour la recherche du canal thoracique (d'après Le Play).

fistule du canal thoracique, soit au niveau de sa crosse, soit dans la région dorsale supérieure ; dans les deux cas, on aura donné à l'animal, 3 ou 4 heures avant l'opération, un repas riche en graisses, qui remplit le canal de chyle et permet de le reconnaître aisément.

Pour réaliser une fistule au niveau de la crosse, dans la région sous-clavière gauche, on opère de la façon suivante : On prend un chien de forte taille : la jugulaire externe sert de point de repère (fig. 1). On la suit dans son trajet descendant. Lorsqu'on a atteint la veine sous-clavière (fig. 2), on peut, soit obtenir la lymphe en suturant à la peau le segment veineux où débouche le canal thoracique (segment isolé par des ligatures portant sur les autres branches de ce confluent veineux)

(fig. 3), soit introduire dans le canal thoracique une canule très fine, en verre, qu'on place après avoir fait, avec des ciseaux très fins, une petite incision de la paroi du canal (fig. 4) ; on peut encore se servir d'une aiguille métallique à court biseau, à laquelle on adaptera une seringue contenant quelques cristaux d'oxalate neutre de potasse. Il faut remarquer que,

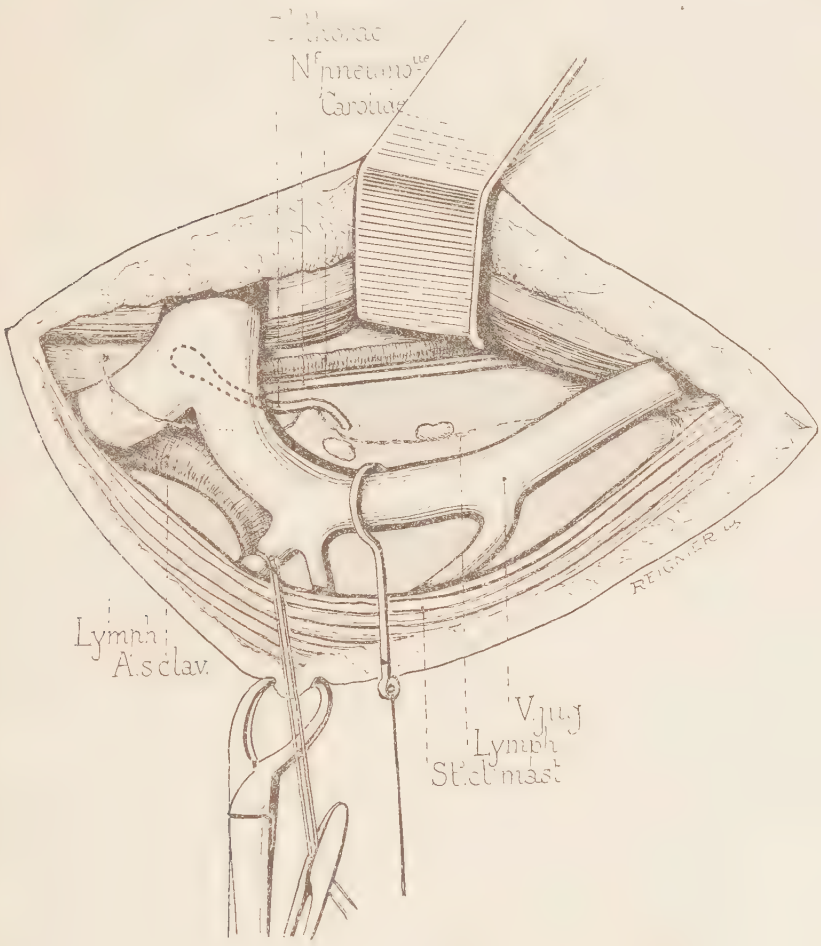

Fig. 2. — Découverte de la crosse du canal thoracique.

assez souvent, le canal thoracique est ramifié au niveau de sa crosse, ce qui rend toutes ces manœuvres assez délicates.

Lucien Camus (1) a proposé de faire une *fistule du canal thoracique*

(1) Lucien Camus. Procédé d'étude de l'écoulement de la lymphe par la fistule du canal thoracique dans le thorax. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 26 mars 1904, LVI, p. 551.

dans le thorax même, avant sa division éventuelle en plusieurs branches, sur un animal chloralosé et légèrement peptoné et maintenu en respiration artificielle. On fait la section de la deuxième et de la troisième côte et on obtient ainsi une fistule du canal dans le thorax (1).

B. — Chez le CHEVAL, le lieu d'élection de la fistule lymphatique est la région cervicale gauche (G. Moussu) (2) (fig. 5). La peau et les muscles peauciers sont incisés; les muscles trachéliens sont déplacés vers le bas;

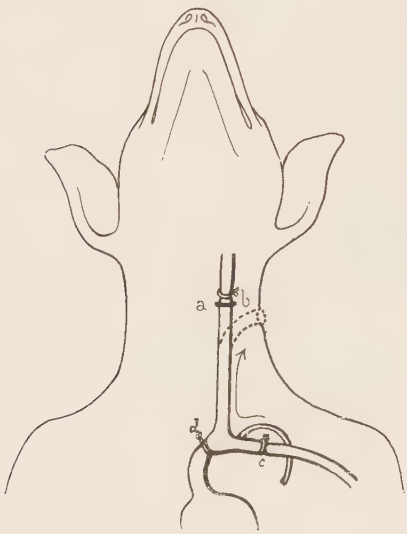

Fig. 3. — Abouchement à la peau du segment veineux où débouche le canal thoracique, après avoir isolé ce segment veineux par des ligatures.

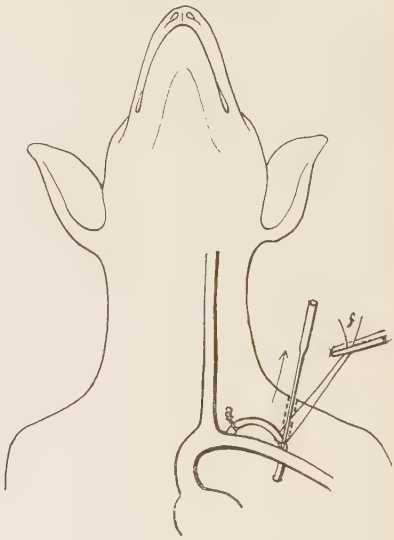

Fig. 4. — Introduction d'une canule dans le canal thoracique.

on découvre le paquet vasculo-nerveux et, on repère le grand lymphatique du cou. Cette fistule donne un liquide abondant, car chaque moitié droite et gauche de l'extrémité céphalique se déverse par ce grand conduit lymphatique unique.

C. — Chez l'HOMME on a pu étudier avec profit des fistules pathologiques.

Dans un cas étudié par I. Munk et A. Rosenstein, il s'agissait d'une jeune fille de 18 ans, pesant 60 kilogrammes, qui présentait une fistule lymphatique au niveau du triangle de Scarpa, fistule fournissant une quantité considérable de liquide sur laquelle nous reviendrons.

(1) Voir aussi G. VINCI. Sulla fistola del dotto toracico. *Arch. di farmacologia sperimentale e scienze affini*, VII, 365, 1908.

(2) G. MOUSSU. *Circulation lymphatique périphérique*. Paris, 1901.

Au niveau du cou, on a pu observer des fistules du canal thoracique à la suite d'un traumatisme ou d'une intervention opératoire (1), fistules qui ont permis d'intéressantes observations physiologiques.

II

QUANTITÉ DE LYMPHE

Il est bien difficile de fixer la *masse* de la lymphe ; Krause estime que sa quantité totale est égale à un tiers du poids du corps et Ludwig l'évalue à un quart. Précises, par contre, sont les déterminations quantitatives de lymphe obtenue par fistule expérimentale ou pathologique.

G. Colin (2), qui fut le premier à pratiquer des fistules du canal thoracique sur des animaux vivants, donne, dans son *Traité de Physiologie comparée des animaux domestiques*, les quantités de lymphe qu'il recueillit chez les principales espèces domestiques. Il en obtint, sur un cheval, plus de 2 kilogrammes par heure ; sur une vache, en 24 heures, jusqu'à 95 litres, et sur un chien de 10 kilogrammes, une moyenne de 0 l. 500 à 0 l. 600 par jour.

G. Moussu, en étudiant les fistules du tronc lymphatique trachéal des gros animaux, a constaté l'écoulement suivant :

Espèce	Quantité totale recueillie en 10 minutes
—	—
	Grammes
Cheval âgé	1
—	4,50
—	6,20
—	2
—	1,30
—	2
—	2
—	2
—	1
—	0,60
Bœuf âgé	4,65
Génisse (un an)	26
Vache âgée	10
Vache	2

(1) J. L. Faure. Sur un cas de plaie du canal thoracique. *B. et M. de la Société de chirurgie*, t. XXIX, 4 nov. 1903, p. 991. — P. Lecène. Les plaies opératoires du canal thoracique dans la région cervicale. *Revue de Chirurgie*, XXIV, n° 12, 10 déc. 1904, p. 743. — E. Sauvet. Des fistules du canal thoracique. *Thèse Lyon*, 1905-1906, n° 113. — P. Fredet. Les plaies du canal thoracique au cou. *La Presse médicale*, 1er janvier 1910, p. 1. — Louis Daval. Plaies opératoires des vaisseaux lymphatiques avec lymphorragie. *Thèse Nancy*, 1910-1911, n° 20.

(2) G. Colin. *Traité de Physiologie comparée des animaux domestiques*, Paris, 1888, 3e éd.

Chez un chien de 15 kilogrammes, après un repas riche en graisses, on recueille environ 20 centimètres cubes à l'heure (M. Doyon et Morel). Pour R. Heidenhain, un chien de 10 kilogrammes donne en moyenne 640 centimètres cubes par le canal thoracique en 24 heures.

Chez l'homme, dans les fistules cervicales, la quantité du liquide écoulé est évaluée à plusieurs litres par jour (Thœle, Wendel). Parfois toutes les pièces du pansement, la literie même du malade, sont traver-

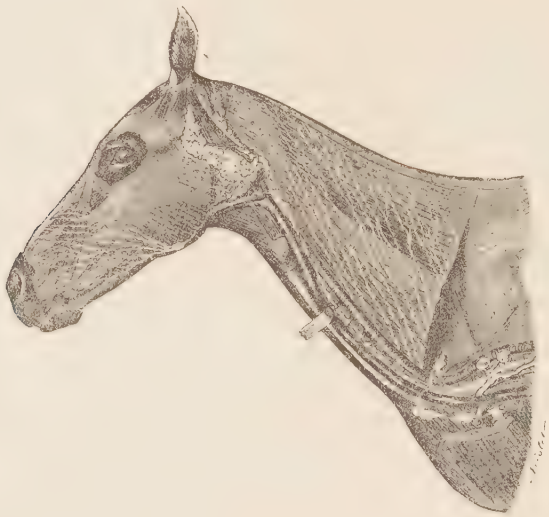

Fig. 5. — La circulation lymphatique de la tête et de l'encolure du cheval. (d'après Moussu).

sées par le flot ininterrompu de liquide (Ricard, Halsted, Phelps), au point que, dans certains cas, on constate une soif vive et que dans l'observation de Halsted, l'amaigrissement fut de 5 kilogrammes en 8 jours. Dans le fait rapporté par Thœle, les symptômes de déshydratation de l'organisme furent si graves que l'auteur qualifie l'état de son malade de cholériforme. La malade de I. Munk et A. Rosenstein, atteinte d'une fistule au triangle de Scarpa, éliminait 1.134 à 1.372 grammes de lymphe entre 12 et 13 heures après le repas, 50 à 70 et même 120 grammes par heure, après un jeûne de 18 heures.

III

CONSTITUTION DE LA LYMPHE

Il est d'usage de considérer, dans la lymphe, d'une part, des éléments figurés, d'autre part, un plasma; mais en réalité la partie essentielle de la lymphe, c'est le plasma; les éléments figurés qu'elle contient ne semblent être que des hôtes de passage.

I. — ÉLÉMENTS FIGURÉS (1)

La lymphe est chargée de *globules blancs*.

Leur quantité est variable. On en trouve 8.000 par millimètre cube chez l'homme, de 5.000 à 8.000 chez le chien, plus de 11.000 chez le lapin, mais ce chiffre peut tomber au nombre de 1.000 à 4.000 chez le chien à jeun. Ce sont presque exclusivement des globules blancs du type non granuleux : lymphocytes et grands mononucléaires et ils sont nettement plus nombreux à la sortie des ganglions lymphatiques : ainsi la lymphe va constamment apporter au sang des lymphocytes et on comprend que la ligature ou la fistulisation du canal thoracique, vers sa terminaison, modifie la teneur du sang en lymphocytes : Decastello et Biedl, Selinoff, Banti, Rous, ont montré qu'une telle oblitération entraînait une chute des lymphocytes : récemment F. C. Lee (2), étudiant les petits lymphocytes du sang, a observé que la ligature du canal produisait un abaissement immédiat du nombre des petits lymphocytes allant jusqu'à 56 o/o ; mais le taux préopératoire est rétabli au bout de 2 ou 3 semaines, probablement par des voies de suppléance.

Dans certains cas, des *globules rouges* peuvent anormalement passer dans la lymphe ; il en est ainsi à la suite d'injection intraveineuse d'extrait de sangsues, de peptone (F. Laulanié, E. Gley), de bile (L. Asher) ou dans les lymphatiques du cou du cheval, après ligature de la jugulaire (F. Laulanié). Chez les ruminants, la lymphe n'ayant pas traversé un ganglion lymphatique ne renfermerait jamais de globules rouges à l'état normal ; par contre, celle qui sort des ganglions lymphatiques peut en contenir une proportion notable (E. Forgeot). Après la mort, la

(1) Georges Hayem. Note sur les éléments de la lymphe du cheval. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 8 juillet 1899, p. 621. — E. Forgeot. Sur la composition histologique de la lymphe des ruminants. *Journal de physiol. et de pathol. gén., IX*, 1907, p. 65.

(2) F. C. Lee. Changes in the number of small lymphocytes of the blood following ligature of the thoracic. duct. *Journ. Exp. Med.*, 1922, XXXVI, 247.

lymphe peut prendre une couleur rouge, due à la présence d'hémoglobine libre (A. Chistoni) (1).

Pendant les digestions, à ces éléments vont s'ajouter de fins *globules graisseux* ou hémoconies, en quantité considérable et dont nous poursuivrons plus loin l'étude chimique.

D'autre part, il est possible de trouver dans la lymphe des *microbes* variés qui ne sont pas sans intérêt. O. Josué (2), dans le laboratoire de H. Roger, a insisté le premier sur la possibilité de passage des microbes de l'intestin dans le canal thoracique; ayant lié le canal thoracique d'un chien, il a montré, qu'après la mort, la lymphe remplissant le bout inférieur du canal donnait des cultures de *bacterium coli* et de staphylocoque, alors que le sang du cœur droit et du cœur gauche était stérile. G. Desoubry et Ch. Porcher (3), dans le laboratoire d'Edmond Nocard, ont établi que, pendant la digestion des matières grasses, de nombreuses bactéries franchissent la muqueuse intestinale et se retrouvent pendant plusieurs heures dans le chyle et dans le sang. J. Nicolas et A. Descos (4), faisant ingérer à des chiens des cultures virulentes de bacilles de Koch incorporés à de la graisse, ont retrouvé, par inoculation du chyle, le bacille tuberculeux dans la citerne de Pecquet trois heures après le repas infectant. Ch. Bisanti et L. Panisset (5) ont obtenu des résultats analogues.

II. — LE PLASMA ET LE SÉRUM LYMPHATIQUE

Chez les animaux à jeun, la lymphe est transparente, claire, incolore. A la suite de la digestion, les fines gouttelettes graisseuses qui arrivent dans le système lymphatique par les chylifères la rendent opalescente, laiteuse.

I. — *PROPRIÉTÉS PHYSIQUES*

La *densité* de la lymphe totale varie entre 1,007 et 1,043 : la densité du *sérum* de la lymphe est moindre que celle du sérum sanguin (6).

(1) A. Chistoni. Contribution à la connaissance de la composition histologique de la lymphe dans la lymphorrée expérimentale. *Arch. ital. de Biol.*, LI, 39-43, 1909.

(2) O. Josué. Ligature du canal thoracique. Présence de microbes dans le bout inférieur, alors que le sang est aseptique. *C. R. de la Soc de Biol.*, XLVII, 12 janv. 1895, p. 25.

(3) G. Desoubry et Ch. Porcher. Présence de microbes dans le chyle normal chez le chien. *C. R. de la Soc. de Biol.*, XLVII, 9 fév. 1895, pp. 101 et 443.

(4) J. Nicolas et A. Descos. Passage des bacilles tuberculeux, après un repas infectant, dans les chylifères et le canal thoracique. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 sept. 1902, p. 910.

(5) Ch. Bisanti et L. Panisset. Le bacille tuberculeux dans le sang après un repas infectant. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 21 janv. 1905, t. LVIII, p. 91

(6) I. Simon et A. Braga (Inst. di Farmacolog., Univ. di Parina). Examen physico-chimique du sérum de la lymphe de l'homme. *Lavori riv. chem. micros. clin.*, I, 305.

La *viscosité* du sérum de la lymphe est inférieure à celle du sérum sanguin.

Le *point cryoscopique* du sérum de la lymphe serait plus bas que celui du sérum sanguin. G. Fano et F. Bottazzi ont noté un $\Delta = 0°625$ pour la lymphe du canal thoracique du chien, alors que le Δ du sérum sanguin de la jugulaire était de 0°617.

La *conductivité électrique* du sérum de la lymphe ($K\ 25° \times 10^{-5} = 1,256$) est plus grande que celle du sérum sanguin ($K\ 25° \times 10^{-5} = 1,134$).

La *tension superficielle* de la lymphe, recueillie dans le canal thoracique du chien, reste la même pendant l'inanition ou l'alimentation hydrocarbonée pure, baisse nettement dans l'alimentation carnée, et considérablement dans l'alimentation grasse (G. Buglia) (1).

La lymphe est *alcaline*. Son *Ch*, son P*h* et son *alcalinité potentielle* varient considérablement suivant que l'animal est à jeun ou vient de prendre un repas. Son alcalinité est minima quand l'animal a reçu un aliment riche en graisses, vu le passage des acides gras dans la lymphe. Chez des animaux à jeun depuis 24 heures, la lymphe est plus alcaline que chez ceux qui sont nourris de viande et d'hydrates de carbone (2).

Coagulation de la lymphe. — La lymphe, au sortir des vaisseaux, se *coagule* comme le sang ; mais cette coagulation est plus lente que celle du sang et de plus, elle est fractionnée (ou successive). Le caillot qui se produit est peu volumineux et surtout très peu rétractile. Quand on enlève ce caillot, on voit s'en former un nouveau.

La lymphe renferme tous les éléments qui président dans le sang à la coagulation ; mais son matériel thromboplastique est bien moindre que dans le sang et l'addition à la lymphe de substances thromboplastiques (extraits de tissus) détermine une coagulation rapide ; l'anti-thrombine y semble relativement en excès (W. H. Howell) (3). Quant à la coagulation fractionnée de la lymphe, elle est sous la dépendance de la petite quantité de fibrin-ferment (H. O. Lussky) (4).

L'injection intraveineuse rapide de peptone détermine l'incoagulabilité de la lymphe, comme elle détermine l'incoagulabilité du sang (Albertoni, Schmidt-Mülheim) et la lymphe ainsi obtenue a des propriétés anticoagulantes (G. Fano) (5). Cette propriété n'apparaît pas si on a, au préalable, ou bien extirpé le foie, ou bien lésé cet organe par injection

(1) G. Buglia. Untersuchungen über die Oberflächenspannung der Lymphe. *Bioch. Zeitschrift*, XXXVI, 411-420 et 421-434, 1911.

(2) G. Quagliarello. Réaction chimique de la lymphe. *Atti. acad. Lincei*, 20, II, 273-9.

(3) W. H. Howell. The coagulation of lymph. *Am. J. Physiol.*, 35, pp. 483-491, 1914.

(4) H. O. Lussky. The fractional coagulation of lymph. *Am. J. Physiol.*, 25, pp. 354-366, 1910.

(5) G. Fano. De la substance qui empêche la coagulation du sang et de la lymphe lorsqu'ils contiennent de la peptone. *Arch. italiennes de Biologie*, 1882, t. II, p. 146.

d'acide acétique dans le canal cholédoque, ou encore si on a pratiqué la ligature des vaisseaux lymphatiques du foie (E. Gley et V. Pachon) (1). La même incoagulabilité de la lymphe s'observe chez le chien qui reçoit l'injection déchaînante de l'anaphylaxie. Le citrate de soude, l'oxalate neutre de potasse, le fluorure de sodium, empêchent, *in vitro*, la coagulation de la lymphe comme celle du sang. De même, les arsénobenzènes sont des anticoagulants de la lymphe (Léon Binet et L. Justin-Besançon).

II. — *PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DE LA LYMPHE*

Les recherches concernant les propriétés chimiques de la lymphe ont porté à la fois sur la lymphe totale et sur le sérum de la lymphe.

La lymphe contient des sels minéraux, des substances organiques, des gaz, des ferments.

1. — Sels minéraux. — Le chlorure de sodium existe dans la lymphe en assez grande quantité. Daenhardt et Hensen trouvent 7,43 o/oo de NaCl dans la lymphe complète et 6,15 o/oo de NaCl dans le sérum de la lymphe. I. Munk et A. Rosenstein trouvent 5,80 o/oo dans le sérum (2).

A. J. Carlson et ses collaborateurs (3) notent que, chez le cheval, le chlore de la lymphe est plus élevé que le chlore sanguin.

Quant aux substances minérales, Franz Zaribuicky donne la composition suivante des cendres pour 1.000 grammes de lymphe de cheval (4) :

K = 0,156
Na = 2,419
Ca = 0,097
Mg = 0,027
Fe = 0,035

2. — Substances organiques. — Des *matières albuminoïdes* (sérum-albumine et globuline) sont contenues dans la lymphe en moins grande quantité que dans le sang (3 à 5 o/o). Sa teneur en fibrinogène est particulièrement faible ; c'est ainsi que chez le chien le plasma lymphatique donne, en se coagulant, 0 gr. 4 à 0 gr. 8 de fibrine par litre au lieu de 2 à 4 grammes par litre de sang, et chez le cheval 2 gr. 18 au lieu de 5 grammes.

(1) E. Gley et V. Pachon. Influence des variations de la circulation lymphatique sur l'action anticoagulante de la peptone. *Arch. de physiol.*, oct. 1895, 5e série, t. VII, pp. 711-718.

(2) I. Munk und A. Rosenstein *Virchow's Archiv.*, 1891, Bd. 123, pp. 291 et 484.

(3) A. J. Carlson, J. G. Greer et A. B. Luckhardt. Contribution to the Physiology of the Lymph. V. The Excess of chlorides in Lymph. *Am. J. Physiol.*, 22, pp. 91-115.

(4) Franz Zaribuicky. Ueber die chemische Zusammensetzung des Pferdelymphe. *Z. physiol. chem.*, LXXVIII, 327-332, 1912.

On trouve également de l'*urée* (Wurtz), des acides aminés (W. H. Howell, B. M. Hendrix et J. E. Sweet).

La teneur de la lymphe en matières albuminoïdes ne se modifie pas d'une façon sensible pendant les heures qui suivent un repas riche en matières azotées (Munk et Rosenstein).

La lymphe renferme toujours *des hydrates de carbone* (glucose et glycogène); le glucose de la lymphe, signalé par J. Chauveau, a été étudié avec soin par A. Dastre (1), qui a trouvé dans la lymphe, chez le chien à jeun, une quantité égale à 0 gr. 960 0/00. La glycolyse s'y fait rapidement si bien qu'il n'en reste plus que des traces au bout de 24 heures.

Quant au glycogène, on le trouve dans la proportion de 0 gr. 097 0 00. Il paraît entièrement fixé sur les éléments figurés. Il est absent du plasma liquide et il est détruit dans la lymphe en moins de 24 heures par une diastase.

Les *graisses* sont en quantité très variable dans la lymphe suivant que l'animal est à jeun ou en digestion et suivant la nature du repas absorbé. Cette teneur en graisse peut atteindre, chez le chien, jusqu'à 6 1/2 à 8 0/0, chez l'homme jusqu'à 5 0/0 (2). Cette graisse peut exister sous trois états : graisses neutres, acides gras et savons, mais la plus grande partie y existe à l'état de graisses neutres : la diminution de l'alcalinité de la lymphe au cours des digestions de repas gras montre cependant le passage d'acides gras dans la circulation lymphatique.

La graisse ainsi absorbée est-elle une graisse de nouvelle formation ou une graisse rappelant celle qui a été ingérée ?

On sait que Claude Bernard et Berthelot, ayant nourri un chien avec de la graisse chlorée, n'ont pas retrouvé celle-ci dans le tissu adipeux de l'animal. Dans le même ordre d'idée, après administration de graisse iodée, on ne trouve plus, dans la lymphe thoracique, l'iode combiné à l'huile (Léon Binet et René Fabre). L'étude systématique de l'indice de réfraction des huiles explorées avant ingestion et extraites ensuite par l'éther du liquide du canal thoracique, montre que cet indice ne varie pour ainsi dire pas (L. Binet et R. Fabre) (3).

La lymphe conservée à l'étuve, à l'abri des fermentations microbiennes, a une teneur en graisses qui va progressivement en diminuant (M. Doyon et Morel, H. Roger et Léon Binet).

La cholestérine se trouve dans la lymphe dans une proportion moyenne de 0 gr. 951 au litre (4), nettement inférieure au taux du sang.

3. — Gaz. — La lymphe contient des *gaz dissous*.

On n'y trouve que des traces d'oxygène. D'après une analyse d'Ham-

(1) A. Dastre. Recherches sur le sucre et le glycogène dans la lymphe. *Arch. de physiol*, 1895, p. 532.

(2) D'après P. Portier, article chyle *Dictionnaire de Physiologie*

(3) Léon Binet et René Fabre. L'indice de réfraction des huiles avant et après la traversée intestinale *C. R. de la Société de Biologie*, t. XCIV, 517, 27 fév. 1926.

(4) A. Rémond, H. Colombiès et L. Tiégaut. Recherches sur la cholestérine. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 24 mai 1924, p. 1385.

marsten, on y trouverait dans 100 centimètres cubes, 42 cm³ 38 de gaz dont 40 cm³ 32 de CO^2, 0 cm³ 43 de O^2 et 1 cm³ 63 d'azote.

En somme, la quantité de CO^2 qui s'y trouve est inférieure à celle qui est présente dans le sang veineux. On est ainsi amené à penser que, dans son trajet à travers les ganglions, la lymphe s'appauvrit en CO^2 par échange avec le sang artériel, de sorte que dans les gros vaisseaux lymphatiques le CO^2 n'y a plus la tension qu'il possédait dans la lymphe des tissus.

4. — Ferments de la lymphe. — La lymphe renferme d'autre part un grand nombre de *ferments* : Magendie, Claude Bernard, A. Dastre y ont révélé l'amylase ; Dubourg, Tebb, Bourquelot et E. Gley, la maltase ; Floresco de la présure ; on a encore signalé une protéase, bien étudiée par B. J. Davis et W. F. Petersen, un pouvoir antitryptique (E. Gley et L. Camus), une lipase, un ferment glycolytique (R. Lépine).

La lymphe possède encore des propriétés biologiques importantes. Il semble que certains anticorps et agglutinines passent des espaces tissulaires dans la lymphe. F. Becht et A. Luckhardt (1) ont montré que la concentration des anti-corps est plus grande dans le plasma sanguin que dans la lymphe du canal thoracique et plus grande dans la lymphe thoracique que dans la lymphe provenant du cou.

N. Rosenberg a constaté (2) que la lymphe des animaux préparés contre certaines bactéries peut dissoudre les membranes de ces bactéries.

G. Pagano (3) a montré que la lymphe possède un pouvoir agglutinant aussi élevé que celui du sang et plus élevé que tous les autres liquides physiologiques et pathologiques de l'organisme. La déviation du complément est à la fois positive dans le sang et dans la lymphe.

Toxicité. — Enfin, la lymphe est douée d'une certaine toxicité abolie par le chauffage à 55° (G. Pagano).

(1) Frank C. Becht et Arno B. Luckhardt. 1. The origin of the antibodies of the Lymph. *Amer. Journ. Physiol.*, 1916, 40, pp. 366-371. 2. The source of Immune substances in Lymph. The part played by the spleen in the formation of Immune substances. *Proc. Am. Physiol. Soc.*, 1910, pp. 11-12, 16-17, *Am. J. Physiol.*, 27.

(2) N. K. Rosenberg. Dissolution des bactéries dans l'organisme. *Wratschebnava Gazeta*, 1910, p. 863.

(3) Giuseppe Pagano. Pouvoir d'agglutination et de fixation du complément dans la lymphe et le sang. *Ann. inst. Maragliano*, 5, pp. 3-6.

LYMPHOGÉNÈSE

Les causes qui procèdent à la formation de la lymphe sont multiples et certains facteurs, sans doute non des moindres, ne sont pas encore probablement connus.

Nous étudierons successivement :

1° Les *facteurs circulatoires* d'où semble dépendre en partie la formation de ce liquide aux dépens du liquide tissulaire (liquide lacunaire), lui-même alimenté par le courant sanguin.

2° Les *facteurs musculaires et glandulaires* qui interviennent dans la formation de la lymphe lorsque le muscle et la glande sont en état d'activité.

3° Enfin, nous verrons quels sont les *facteurs physico-chimiques* et *biologiques* complexes qui interviennent dans la production initiale même de la lymphe. Nous étudierons les substances qui, introduites dans l'organisme, augmentent l'écoulement de la lymphe des vaisseaux lymphatiques et que, pour cette raison, on appelle *lymphagogues*.

I

FACTEURS CIRCULATOIRES

C'est à la suite des travaux de Ludwig et de ses élèves que la théorie purement *mécanique* de la formation de la lymphe a été conçue.

On a admis que ce fluide, intermédiaire entre les tissus et le sang, devait être considéré comme le produit d'une *filtration* du plasma sanguin à travers les minces parois capillaires. Le facteur essentiel dans la production de la lymphe apparaissait donc être *la pression régnant dans les vaisseaux sanguins*. Cependant déjà Ludwig avait admis, à côté de cette filtration, l'existence possible de phénomènes de diffusion et d'osmose pouvant modifier chimiquement la composition du liquide transsudé. Il est évident que sa théorie ne tient pas compte de tous les éléments qui entrent dans la formation de la lymphe. Il n'en reste pas moins que les facteurs circulatoires semblent très importants.

Il convient d'étudier séparément le rôle de la pression artérielle, de la pression veineuse, de la pression capillaire, puis de voir ce que devient la circulation lymphatique au cours de l'anémie et même après la mort, lorsqu'il y a arrêt total de la circulation.

A. — *ROLE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE*

La pression artérielle a sur la production de la lymphe une importance indéniable, mais relativement faible. On constate en effet, à l'encontre de ce qu'avait observé Colson (1), que l'occlusion de l'aorte thoracique n'arrête pas immédiatement l'écoulement de la lymphe qui se continue pendant une à deux heures, d'ailleurs plus concentrée en albuminoïdes que normalement. Dans ce cas, la formation de la lymphe ne dépend pas de la tension artérielle, puisque celle-ci est tombée à o dans tout le territoire irrigué par l'aorte.

L'excitation de l'écorce cérébrale, qui détermine une forte élévation de la pression sanguine, donne, après une légère diminution, une augmentation notable de l'écoulement de la lymphe, la pression sanguine étant encore très élevée (E. Wertheimer et L. Lepage) (2).

L'élévation de la tension artérielle par la strophantine n'amène aucune modification dans l'écoulement de la lymphe (H. Yanagava) (3).

Par l'injection d'adrénaline, cependant, on observe un écoulement plus abondant de la lymphe, qu'on l'injecte par la veine saphène ou par la veine mésentérique [Lucien Camus (4), R. Meyer-Bisch, F. Günther et D. Bock (5)]. Mais l'adrénaline n'agit pas uniquement sur le tonus vasculaire; elle active le travail glandulaire et modifie les perméabilités cellulaires.

B. — *ROLE DE LA PRESSION VEINEUSE*

Ici, il faut distinguer nettement le territoire des veines dépendant du système cave et celui des veines dépendant du système porte.

(1) Colson. Recherches physiologiques sur l'occlusion de l'aorte thoracique. *Travaux du Laboratoire de Physiologie de Liège*, t. III, p. 3, 1889-1890 et *Archives de Biologie*, vol. X, p. 431.

(2) E. Wertheimer et L. Lepage. Effets de l'excitation de l'écorce cérébrale sur la formation de la lymphe. *C. R de la Soc. de biologie*, LXI, 621, 15 déc. 1906.

(3) H. Yanagava. On the secretion of lymph. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, IX, pp. 75-105, nov 1916.

(4) Lucien Camus. Action de l'adrénaline sur l'écoulement de la lymphe. *C. R. Soc. Biologie*, 16 mars 1904, LVI, p. 552

(5) R. Meyer-Bisch, F. Günther et D. Bock. Untersuchungen an der Brustgang-lymphe des Hundes. *Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie*, 211 Bd, 3/5 H, 1926, 341.

Au niveau des membres, la stase veineuse augmente la quantité de lymphe qui s'écoule. Cependant, G. Moussu a constaté chez le cheval que la stase veineuse a une action tardive et de faible importance.

L'obturation de la *veine cave inférieure dans le thorax* cause une énorme accélération du courant lymphatique.

L'*hypertension portale* par ligature de la veine porte produit une grosse augmentation d'écoulement de la lymphe qui, bien que sanglante, est moins riche en albuminoïdes que normalement. Cette donnée a d'ail-

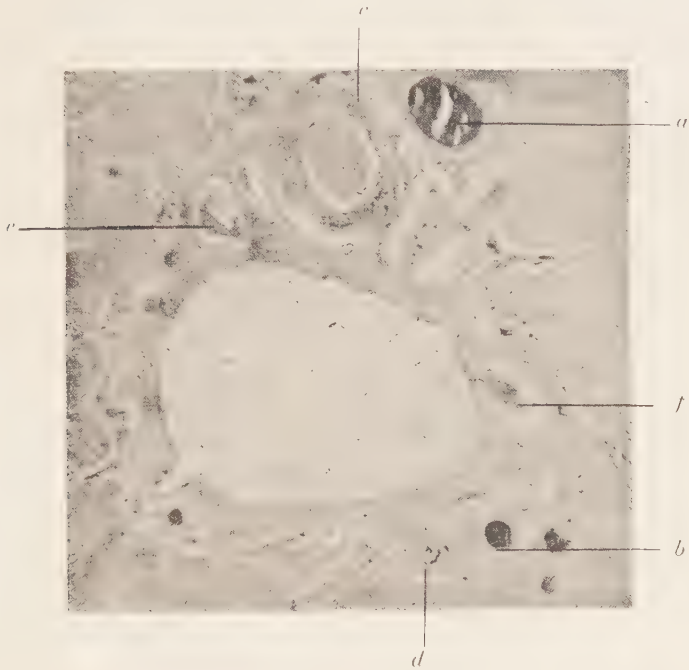

Fig. 6. — Circulation lymphatique du foie chez le chien (d'après A. Gilbert et M. Villaret).

Microphotographie d'un foie de chien injecté par l'artère hépatique. Les artères hépatiques (*a*, *b*) et leurs rameaux (*c*, *d*,) sont injectés. La veine porte, au centre de la préparation, et ses branches, sont indemnes de masse. En *e* et *f*, on aperçoit nettement les *lacunes lymphatiques* de l'espace porte.

leurs été contestée. W. Petersen (1) et ses collaborateurs ont vu qu'à la suite de la ligature de la veine porte, la lymphe arrive beaucoup plus abondamment par le canal thoracique, mais qu'elle est pauvre en protéines, que le rapport entre globuline et albumine ne varie pas, que le sucre, le CO^2 et les phosphates ne changent pas. Ce n'est que lorsque le

(1) W. F. Petersen, R. H. Jaffé, S. A. Levinson et T. P. Hughes. The modification of the thoracic lymph following portal blockade. *J. Immunol.*, 8, pp. 323-348, 1923.

blocage portal est assez sévère pour endommager le tissu hépatique que l'aspect de la lymphe ressemble à celui qu'on voit dans le choc anaphylactique, avec cette différence que la coagulation de la lymphe n'est pas altérée.

Cette différence entre les résultats de la stase veineuse portale et la stase veineuse périphérique, conduit à faire jouer aux viscères abdominaux et en particulier au *foie* un rôle important dans la production de la lymphe. En effet, la ligature de l'aorte thoracique ne diminue que fort peu la pression dans la veine porte et dans les capillaires et viscères abdominaux (E. Starling), ce qui explique la persistance de l'écoulement de la lymphe. Mais surtout, si après obturation de la veine porte, on effectue la ligature des lymphatiques du foie, il y a arrêt immédiat de l'écoulement de la lymphe (E. Starling). L'importance anatomique de la voie lymphatique dans le foie, l'existence, autour des rameaux de la veine popre et dans la paroi des veines sus-hépatiques, d'un système lacunaire lymphatique (A. Gilbert et M. Villaret) (1) sont des indications anatomiques qui soulignent la facilité d'une répercussion, dans le foie, du courant veineux sur le courant lymphatique (fig. 6).

C. — *ROLE DES CAPILLAIRES.*

La transsudation du plasma sanguin s'effectuant au niveau des capillaires, il est légitime de penser que les troubles vaso-moteurs au niveau des terminaisons capillaires doivent produire une modification dans la formation de la lymphe. En réalité ce phénomène mérite d'être analysé.

Tout d'abord il n'y a aucun rapport entre la formation de la lymphe et la valeur de la pression capillaire (2). D'autre part, en déterminant une vaso-dilatation par section du sympathique cervical chez le cheval, G. Moussu (3) a obtenu une diminution de l'écoulement de la lymphe ce qui semble être un résultat paradoxal. Inversement, l'excitation du sympathique cervical entraîne de la vaso-constriction et augmente le flot lymphatique. En réalité, le résultat est faussé par ce fait qu'il se produit des effets musculaires et sécrétoires à la suite de l'excitation et que les mouvements de déglutition, par exemple, entraînés par la sialorrhée, contribuent à augmenter le flux lymphatique dans le cou de l'animal. Par contre, plusieurs auteurs (4) ont constaté que la vaso-dilatation,

(1) A. Gilbert et M. Villaret. Recherches sur la circulation du lobule hépatique *Arch. de Médecine Expérimentale et d'anatomie pathologique*, juillet 1909, t. XXI, nº 4, p. 373.

(2) H. Cuttat-Galizka. Expériences sur le flux lymphatique *post-mortem* et sur la formation de la lymphe sous pression réduite. *Z. Biol.*, 56, pp. 309-346.

(3) G. Moussu. Du rôle de la pression sanguine dans l'élaboration de la lymphe et la circulation lymphatique périphérique. *C. R. Soc. Biologie*, 10 mars 1900. LII, 235.

(4) Peckelharing et Meusonidès. *Arch. néerland. des sc. exactes et natur.*, 1887, t. XXI, p. 69. A. Pugliese. *Linfa e funzione vaso-motoria*, 44, Bologne, 1901.

dans d'autres circonstances, entraîne une accélération du cours de la lymphe.

D. — *INFLUENCE DE LA SAIGNÉE ET DE L'ANÉMIE*

G. Moussu, chez le cheval, a constaté que la saignée, tout au moins dans les cas où elle était assez importante pour entraîner un abaissement de la tension artérielle, diminuait le courant lymphatique.

Inversement, lorsque l'on augmente le volume total du sang par transfusion à un animal de sang homogène (1), on augmente l'écoulement de la lymphe et en même temps on produit des modifications humorales importantes. Le volume des hématies augmente parallèlement à la formation de la lymphe, la viscosité du sérum sanguin augmente, mais pas autant que celle de la lymphe. L'abaissement du point de congélation et la conductivité du sérum sanguin changent très peu, alors que l'abaissement du point de congélation de la lymphe augmente et sa conductivité électrique diminue.

Dans l'arrêt total de la circulation post mortem, on observe une persistance de l'écoulement de la lymphe. Cet écoulement peut persister pendant 1 à 2 heures et est d'ailleurs plus abondant si l'on maintient la respiration artificielle et si on imprime aux membres des mouvements passifs. Cette lymphe continue, *post mortem*, à trouver sa source dans le tissu bien que toute circulation sanguine soit arrêtée et ce qui le démontre c'est que l'injection de salicylate de soude sous la peau, ou dans le péritoine *post mortem*, détermine l'apparition de la substance après un certain temps dans la lymphe du canal thoracique (2).

La circulation lymphatique cesse donc longtemps après la circulation sanguine.

II

FACTEURS MUSCULAIRES ET GLANDULAIRES

A. — *INFLUENCE DES MOUVEMENTS*

Le travail musculaire exagère l'écoulement de la lymphe (Kauffmann) et G. Moussu a particulièrement bien étudié l'influence des mouvements de la mâchoire, des muscles du cou, des muscles de la déglutition, chez

(1) F. Bottazzi et A. Jappelli. Propriétés physico-chimiques du sang et de la lymphe après transfusion de sang homogène. *Biochem. Z.*, 11, pp. 331-345.

(2) F. A. Fodera. Sur un fait qui pourrait avoir de l'importance pour la doctrine de la circulation de la lymphe et l'absorption. *Arch. ital. biol.*, 48, pp. 289-298. 1907. Influence des mouvements passifs et de la circulation artificielle sur le rendement de la lymphe et sur l'absorption par les vaisseaux lymphatiques dans les cadavres d'animaux. *id.*, 49, 194-202, 1908.

le cheval, grâce à la fistule du grand lymphatique cervical (1). Pour G. d'Errico (2), il se formerait, dans les organes fatigués (muscles), des substances qui, entraînées avec le sang, agiraient sur les autres organes et y détermineraient une augmentation de production de la lymphe.

B. — *ROLE DU TRAVAIL DES GLANDES*

Pour les glandes, la production de la lymphe en rapport avec leur activité prête à de nombreuses discussions. Il faut distinguer, d'une part, l'écoulement global de la lymphe dans le travail glandulaire, d'autre part, l'évacuation de certains produits glandulaires par la voie lymphatique.

L. Asher et A. G. Barbèra, à propos de leur théorie osmotique de la formation de la lymphe, ont montré que le travail physiologique des glandes s'accompagne d'une augmentation de l'écoulement lymphatique. Ainsi les injections intraveineuses de bile qui accroissent l'activité du foie augmentent l'écoulement de la lymphe thoracique. Cela s'expliquerait par ce fait que les produits de sécrétion des glandes entraînant une diminution de la concentration moléculaire des liquides interstitiels, le rétablissement de la tension osmotique exige qu'un écoulement parallèle de liquide par la lymphe se produise. Il est certain que cette production de lymphe n'est pas en rapport avec la circulation dans la glande. Une expérience fréquemment répétée (3) le démontre péremptoirement. L'excitation de la corde du tympan produit une sécrétion de salive sous-maxillaire en même temps qu'un flux lymphatique provenant de la glande, mais si l'on tarit la sécrétion glandulaire par l'atropine, tout en maintenant l'exagération de la circulation par l'excitation de la corde du tympan, on n'obtient pas d'écoulement lymphatique. Cependant, G. Moussu a montré qu'en excitant chez le bœuf la sécrétion parotidienne tout en détournant de la bouche la salive pour éviter les mouvements de déglutition, l'écoulement de la lymphe n'augmente pas au niveau de la fistule cervicale, comme si cette augmentation dépendait plus du travail musculaire de déglutition que du travail sécrétoire de la parotide.

D'autres auteurs se sont demandés s'il n'y avait pas un rapport entre les excitants chimiques des glandes et la production de la lymphe dans ces organes. Ils ont constaté (4) que la diurèse produite chez les chiens

(1) G. Moussu. Influence du travail physiologique des tissus sur la production de la lymphe et la circulation lymphatique périphérique. *C. R de la Société de Biologie*, 24 mars 1900, LII, p. 286. — Influence du travail statique des tissus sur l'élaboration de la lymphe. *C. R. de la Société de Biologie*, 9 juin 1900, LII, p. 541.

(2) G. d'Errico. Sur la lymphogénèse. *Arch. intern. de Physiol.*, 1905, vol. III, 168-183.

(3) L. Asher et A. G. Barbèra. *Zeit. f. Biol.*, 1898, vol. XXXVI, p. 154-238.

(4) P. Marfori et A. Christoni. Lymphogénèse et Diurèse. *Arch. intern. physiol.*, 13, pp. 379-394.

par la diurétine, la caféine et l'action combinée de la caféine et de la paraldéhyde s'accompagne d'une augmentation du flux de la lymphe avec augmentation de la viscosité, de la conductivité électrique et de la concentration moléculaire.

H. Yanagava (1) a recherché le parallélisme entre les substances cholagogues et les substances lymphagogues. Il a constaté que ce parallélisme existait pour certaines d'entre elles (taurocholate de soude, éther, alcool, etc.) mais manquait pour d'autres qui sont des lymphagogues non cholagogues (adrénaline, toxine diphtérique, peptone, etc.). D'ailleurs la production de la bile est rapidement diminuée de façon marquée par l'obstruction de la veine cave inférieure tandis que le flux lymphatique augmente.

A. J. Carlson et ses élèves (2) ont étudié les rapports entre la composition de la lymphe de la sous-maxillaire et celle de la salive de cette glande dans les mêmes conditions de production. Ils ont constaté que la pression osmotique de la lymphe de la parotide en activité peut être plus élevée ou plus basse que celle du sérum sanguin, et ils concluent qu'il doit y avoir une hormone lympho-sécrétoire et que les variations dans la concentration osmotique de la lymphe la font ressembler à la production sécrétoire de la salive.

J. P. Morat a montré que le travail de la thyroïde s'accompagne d'un écoulement lymphatique.

Enfin les recherches de E. Wertheimer (3) et de A. Falloise (4) ont posé le problème des rapports qui relient la sécrétion pancréatique et la lymphogénèse. L'injection de sécrétine dans le sang provoque une augmentation de la sécrétion lymphatique : mais ce fait est dû à des impuretés contenues dans la macération acide du duodénum. En effet, si l'on injecte une macération d'iléon, on n'observe aucune sécrétion pancréatique, mais on a une sécrétion lymphatique aussi abondante qu'avec la macération duodéno-jéjunale. Inversement, si l'on injecte une macération de muqueuse duodéno-jéjunale faite après extraction préalable du tissu par l'alcool, on observe une sécrétion pancréatique abondante et aucun accroissement de la sécrétion lymphatique. Les substances qui provoquent la sécrétion lymphatique n'ont donc rien de commun avec la substance excito-sécrétoire du pancréas.

(1) H. Yanagava. The secretion of Lymph. *J. Pharmacol.*, 9, pp. 75-105, 1916.

(2) A. J. Carlson, J. R. Greer et F. C. Becht. On the mechanism by which water is eliminated from the blood in the active salivary glands. *Am. J. Physiol.*, 19, pp. 360-387.

(3) E. Wertheimer. Travail des glandes et lymphogénèse. *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 1906, VIII, pp. 804-818. La formation de la lymphe, *Echo médical du Nord*, 18 février 1906, p. 61.

(4) A. Falloise. Le travail des glandes et la formation de la lymphe. Contribution à l'étude de la sécrétine. *Bull. de l'Ac. R. de Belgique*, 1902, pp. 945-974.

III

LES LYMPHAGOGUES

Malgré l'intérêt des expériences que nous venons d'exposer, la question de la lymphogénèse ne saurait s'expliquer par des considérations purement circulatoires ou plus ou moins liées à l'irrigation des tissus. Le mécanisme intime de la lymphogénèse reste donc encore à élucider.

C'est à ce sujet que de nombreuses discussions ont eu lieu à la suite des importants travaux de R. Heidenhain (1) sur les lymphagogues. Déjà Tigerstedt et Santesson (2), à la suite d'expériences de *filtration* à travers des membranes animales, avaient conclu à une influence vitale de l'endothélium vasculaire, lors de la filtration du plasma sanguin.

L. Asher (3), nous l'avons vu, avait admis le rôle des phénomènes d'osmose dans la production de la lymphe. Un calcul, fréquemment cité, indique d'ailleurs que la lymphe ne peut pas se former par simple transsudation. Dans la production lactée de la vache, on trouve 40 à 45 grammes de chaux dans les 25 litres de lait produits en 24 heures. Or, Colin, nous l'avons vu, n'a pu recueillir dans le même temps que 95 litres de lymphe chez cet animal, ne contenant environ que le 1/3 de cette quantité de chaux. Il a donc fallu que, au fur et à mesure que les ions Ca passaient du liquide interstitiel dans les cellules mammaires, le sang fournît des quantités nouvelles de cet élément au liquide interstitiel. Il y a donc des phénomènes osmotiques importants et continuels à l'origine même de la lymphe. Ces *phénomènes d'osmose et de diffusion* sont-ils suffisants pour expliquer seuls la formation de la lymphe? C'est ce que R. Heidenhain a vivement combattu. Se basant, d'une part, sur les résultats des variations de la lymphe en rapport avec les modifications circulatoires et, d'autre part, sur l'action lymphagogue de certaines substances, il a établi une théorie proprement *sécrétoire* de la lymphogénèse.

R. Heidenhain, en effet, a remarqué que certaines substances dites *lymphagogues* provoquent un flux lymphatique important lorsqu'on les injecte dans les veines. Un premier groupe de ces substances, appelées par R. Heidenhain « lymphagogues de la deuxième classe », donne

(1) R. Heidenhain. Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. *Archiv für die gesammte Physiologie*, 1891, Bd XLIX, S. 209.

(2) Tigerstedt et Santesson. Einige Betrachtungen und Versuche über die Filtration in ihrer Bedeutung für die Transsudationsprocesse im Thierkörper *Mittheilungen vom Physiologischen Laboratorium zu Stockholm*, 1886

(3) L. Asher. Die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. *Deut. m. Woch.* XXIV, 730, 17 nov. 1898. Untersuchungen über die Eigenschaften und die Enststehung der Lymphe. *Zeit. für biologie*, XXXVII, 260-307. 1898. Bemerkungen zur cellularphysiologischen Theorie der Lymphbildung. *Centralblatt für Physiologie*, XVI, 203-207, 5 juillet 1902.

après injection par voie intra-veineuse, une augmentation notable de l'écoulement lymphatique. Ce sont des solutions de substances cristalloïdes : chlorure de sodium, sulfates, azotates de soude, sucre, urée, etc. L'action de ces substances peut s'expliquer par des modifications dans l'osmose des tissus.

Il n'en est pas de même pour le deuxième groupe de substances étudiées par R. Heidenhain (lymphagogues de la première classe), qui produisent une accélération considérable de l'écoulement de la lymphe thoracique. Ces substances agissent en quantité très faible et sont de nature très variées : extraits de muscles d'écrevisse, d'anodontes, moules, têtes et corps de sangsues, intestins et foies de chien, blanc d'œuf.

D'autres auteurs, depuis Heidenhain, ont retrouvé ce pouvoir pour d'autres corps : thyroïde (Heger), diverses toxines microbiennes (Charrin et Athanasiu, G. Moussu, Pétersen et ses collaborateurs), curare (Paschuttin, Lesser, Tarchanoff), extrait aqueux de fraises (A. Clopatt, E. Gley (1), Lafayette Mendel et D. Hooker) et une foule d'autres substances.

Comment agissent ces substances lymphagogues ?

Pour Heidenhain, il faut, pour comprendre l'action des lymphagogues de la deuxième classe, admettre une intervention active de l'endothélium vasculaire. La lymphe n'est donc pas un produit de transsudation, c'est un *produit de sécrétion* et les lymphagogues sont des stimulants de ces sécrétions.

Cette théorie est-elle complètement inconciliable avec les données des expérimentateurs précédents ?

De nouvelles études de E. H. Starling (2) ont semblé expliquer un certain nombre de points laissés dans l'ombre par Heidenhain et ramener, comme nous allons l'exposer, l'action des lymphagogues dans le cadre des lois connues de la biologie (3).

ACTION DES LYMPHAGOGUES DE LA DEUXIÈME CLASSE DE R. HEIDENHAIN

Le pouvoir lymphagogue des solutions concentrées de substances cristalloïdes (lymphagogues de la deuxième classe de R. Heidenhain), peut

(1) E. Gley. Action physiologique de l'extrait de fraises. Action sur la pression et sur la coagulabilité du sang et action agglutinante. *C. R. de la Soc. de Biol.*, LIV, 912, 12 juillet 1902.

(2) Bayliss et Starling. Observations on venous pressures and their relationship to capillare pressures. *Journal of Physiology*, vol. XVI, 1894. — E. H. Starling. The influence of mechanical factors on lymph production. *Journal of Physiology*, vol. XVI, 1894. — On the mode of action of lymphagogues. *Journal of Physiology*, vol. XVII, 1895. — On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *Journal of Physiology*, t. XIX, 1895-1896, p. 312.

(3) P. Nolf. La pression osmotique en physiologie. *Revue générale des Sciences pures et appliquées*, 12e année, n° 10, p. 459, 30 mai 1901.

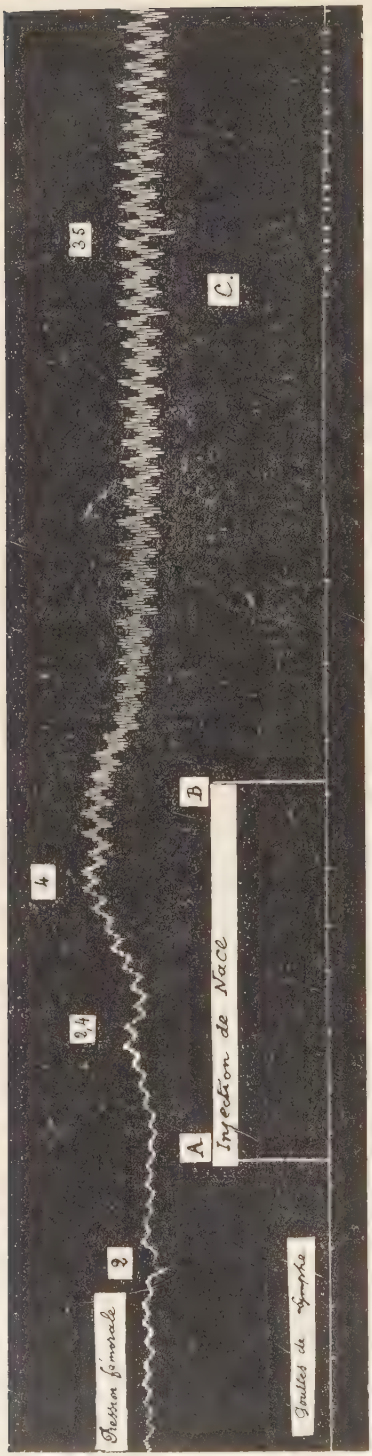

Fig. 7. — Injection à un chien, présentant une section sous-bulbaire de la moelle, d'une solution salée à 6 o/o. L'écoulement de la lymphe, inscrit sur la ligne inférieure du tracé, se ralentit après la fin de l'injection.

s'expliquer par un simple processus de filtration. L'introduction dans l'organisme de solutions concentrées de cristalloïdes amène immédiatement une dilution considérable du sang. De l'eau est attirée directement des tissus dans le sang pour rétablir l'équilibre osmotique rompu entre le sang et les tissus. Il s'ensuit un état d'hydrémie avec accroissement marqué de la pression artérielle et de la pression veineuse dans le système porte et dans le domaine de la veine cave inférieure. Ce sont des phénomènes mécaniques favorables à la production de la lymphe, comme nous l'avons vu, et on peut s'opposer à l'effet lymphagogue du cristalloïde en enlevant avant l'injection un volume de sang équivalent à l'eau qui sera soutirée au tissu par le cristalloïde injecté.

Contre cette théorie physique de l'action des lymphagogues de la deuxième classe, des objections multiples ont été dressées. Lazarus Barlow, en particulier, fait remarquer que si les facteurs physiques étaient seuls en cause, on devrait noter un ralentissement du cours de la lymphe *aussitôt* après une injection saline hypertonique dans les veines, par suite de l'appel du liquide interstitiel vers les vaisseux, ralentissement précédant l'accroissement plus tardif du début de la lymphe. Ch. Dubois (1) a eu le mérite, dans

(1) Ch. Dubois Sur le ralentissement initial du cours de la lymphe à la suite d'injections salines hypertoniques. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LX, p. 566 et t. LXI, p. 220. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 janvier 1907, n° 1, p. 24.

la suite, de montrer que si l'on expérimente chez des animaux dont la pression artérielle est peu élevée (par section sous-bulbaire de la moelle, par injection intra-péritonéale d'une solution de chloral, par saignée), le ralentissement *initial* du cours de la lymphe à la suite des injections salines hypertoniques est un phénomène à peu près constant (fig. 7). Si ce ralentissement est absent chez l'animal intact, dont la pression est normalement élevée, c'est que la solution hypertonique injectée n'a pas sitôt, par son pouvoir osmotique, attiré du liquide dans les vaisseaux, que déjà la pression capillaire a considérablement augmenté : la filtration du plasma sanguin vers les espaces lymphatiques s'exagère immédiatement ; elle l'emporte sur le courant inverse et, par suite, l'augmentation de la lymphe commence aussitôt après l'injection.

ACTION DES LYMPHAGOGUES DE LA PREMIÈRE CLASSE

Nous avons déjà vu que E. H. Starling avait établi que l'écoulement lymphatique provoqué par les lymphagogues de la première classe provenait en grande partie, sinon exclusivement, du foie. Doit-on admettre une transformation pathologique de l'endothélium vasculaire hépatique à la suite de l'injection de lymphagogues ?

Il est possible que cette action existe. Certaines substances, dont l'action nocive sur le foie est bien connue, déterminent la production d'un flux lymphatique. Ainsi en est-il de l'alcool (1), qui augmente de 5 à 40 fois la formation de la lymphe et cela, semble-t-il, par une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins, notamment au niveau du foie. On sait aussi l'existence de lésions hépatiques après injection intraveineuse de peptone, d'extrait de sangsue, d'extrait de muscle d'écrevisse (K. Kusmine) (2).

Or, si la membrane des cellules endothéliales possède à l'état vivant des propriétés osmotiques qui peuvent être constantes, il n'en est pas de même lorsque la cellule est malade ou même morte. Dans ces conditions, la perméabilité de la membrane cellulaire se trouve modifiée. L'intégrité de la paroi capillaire est indispensable à la formation normale de la lymphe. Si des phénomènes pathologiques apportent des modifications à cette perméabilité, la production de la lymphe se trouve de ce fait modifiée. Cette perméabilité de l'endothélium des capillaires, variable avec les circonstances physiologiques et pathologiques, semble être à la base non seulement de la lymphogénèse mais encore de la production de certains œdèmes.

(1) S. L. Timofeew. Action lymphogène de l'alcool et lymphocytose mécanique. *Rousski Vratch*, VII, 776, 7 juin 1908. *Arch. f. experim. Path. u. Pharm.*, LIX, 444-457, 1909.

(2) K. Kusmine. Untersuchungen ueber die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. *Zeit. f. Biol.*, XLVI, 554, 1905.

Des études importantes de W. F. Petersen (1) et de ses collaborateurs, ont montré qu'au cours du choc anaphylactique, où les modifications des parois des capillaires sont bien connues, la lymphogénèse est profondément troublée. De même l'adrénaline qui modifie la perméabilité des capillaires, détermine une augmentation du flux de la lymphe avec accroissement temporaire de la globuline. Une expérience de ces auteurs semble confirmer ce rôle des parois capillaires. A la suite d'une injection d'albumine d'œuf chez un chien sensibilisé, un effet lymphagogue très marqué apparaît avec augmentation des protéines et des autres constituants de la lymphe. Mais si, chez ce chien sensibilisé, on produit un blocage endothélial, une protection mécanique des endothéliums capillaires par une injection quotidienne intraveineuse d'une solution sucrée à 15 o/o d'oxyde rouge de fer, entre l'injection sensibilisante et l'injection déchaînante, les animaux ne répondront à la dose déchaînante que par des changements presque nuls dans la lymphorrhée, sans changement non plus dans la concentration de la protéine et des autres constituants de la lymphe.

Le rôle des capillaires hépatiques est révélé par ce fait que l'augmentation du courant lymphatique après injection de peptone s'accompagne d'une augmentation du fibrinogène et du sucre qui semble bien provenir du foie.

D'après E. H. Starling il y a lieu de distinguer entre les capillaires, suivant les organes qu'ils nourrissent. Alors que la lymphe des membres contient 2 à 3 o/o d'albuminoïde, celle du foie en contient 6 à 8 o/o. Ces richesses différentes correspondent à des degrés différents de la perméabilité des capillaires des organes. Les albuminoïdes du sérum ont un pouvoir osmotique de 30 millimètres de mercure environ. Or, les capillaires des membres étant peu perméables aux albuminoïdes du sérum retiennent à l'intérieur des vaisseaux la masse liquide du sang.

On voit donc que des phénomènes physico-chimiques et physiologiques bien connus peuvent expliquer, semble-t-il, en grande partie, l'action des lymphagogues de la première classe de Heidenhain.

*
* *

Enfin la question a été posée de savoir si certains lymphagogues ne pouvaient pas avoir une *action spécifique*, non pas seulement sur la perméabilité capillaire, mais encore et surtout *sur les ganglions lymphatiques* ou *autres organes procédant plus particulièrement à la formation de la lymphe*.

(1) W. F. Petersen, S. A. Levinson et T. P. Hughes. I. The effect of adrenaline in endothelial permeability. *J. Immunol.*, 8, pp. 323-348, 1923. — W. F. Petersen et S. A. Levinson. II. The role of the endothelium in canine anaphylactic shock. *Ibid.*, pp. 349-359. — IV. The modification of canine anaphylactic shock by means of endothelial blockade. *Ibid.*, pp 367-376.

J. Carlson, Greer et Luckhardt (1) réinjectent à un chien de la lymphe recueillie dans le canal thoracique et enregistrent une augmentation de l'écoulement de la lymphe, qui commence 5 à 8 minutes après l'injection et persiste une demi-heure; les auteurs concluent à une hormone lymphatique.

G. Jappelli (2) a montré que l'extrait de follicules lymphatiques du mésentère n'a pas d'action lymphagogue alors que le chyle lui-même augmente dans des proportions notables l'écoulement de la lymphe.

A. Christoni (3) a montré que l'injection intraveineuse d'extrait de ganglion a une action lymphagogue, mais que dans ce cas la lymphe du canal thoracique possède une densité, un résidu sec, une concentration moléculaire augmentée. La viscosité, la conductivité électrique augmentent alors que d'autres préparations lymphagogues, telles que les extraits des glandes surrénales, ne produisent qu'une lymphe fluide et n'ayant pas ce caractère important.

De telles recherches méritent une attention toute spéciale et posent la question d'une excitation spécifique des tissus lympho-formateurs.

(1) J. Carlson, Greer et Luckhardt. Physiology of lymph. *American Journal of Physiology*, XXXII, 91 à 115, 1908.

(2) G. Jappelli. Beiträge zur Kenntniss der Lymphbildung. *Zeit. f. exp. Pathologie u. Ther.* LIII, 319-360, 1910.

(3) A. Christoni Contributo allo studio della linfogenesi. Sull' azione linfagoga dei preparati surrenali e degli estratti linfatici. *Arch. di Fisiol.*, 1921, 19, pp. 101-121.

LE GANGLION LYMPHATIQUE

Par Ernest SCHULMANN

Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE GANGLION LYMPHATIQUE

Les ganglions lymphatiques sont des organes lymphoïdes qui n'existent que chez les mammifères et chez quelques oiseaux ; ils sont situés sur le trajet de la circulation lymphatique, principalement aux endroits du corps où affluent les vaisseaux et ils interrompent le cours de la lymphe à une certaine distance de l'origine des absorbants. Ils contribuent à la réalisation d'un important système car, en dehors du ganglion proprement dit, les formations lymphoïdes sont nombreuses dans l'économie : taches laiteuses de l'épiploon, points lymphatiques de Renaut, follicules amygdaliens, plaques de Peyer, le thymus et aussi la rate, qui n'est qu'une simple glande placée sur le torrent circulatoire. Les ganglions lymphatiques régissent tous les territoires cutanés, muqueux et viscéraux, plus ou moins nombreux selon les régions desservies, ils réalisent un véritable système de protection à plusieurs degrés. De dimensions très variables, isolés ou groupés, leur forme rappelle celle du rein, ils sont ellipsoïdes, légèrement aplatis avec une dépression hilaire où arrivent les vaisseaux sanguins et d'où partent les lymphatiques efférents ; leur surface, débarrassée de la graisse qui les enveloppe, apparaît lisse, un peu bosselée, leur couleur habituelle est grisâtre. Examiné sur une coupe, le tissu n'a pas un aspect homogène, on distingue une zone périphérique ou substance corticale qui est d'un blanc mat ou d'un gris clair et une zone centrale, dite médullaire, le plus souvent brunâtre. L'injection au bleu de Prusse permet de mieux saisir la disposition anatomique : on voit immédiatement sous la capsule une ligne bleue qui entoure le ganglion jusqu'au hile, en épousant les contours festonnés des follicules, interrompue de place en place par de minces travées parties de la capsule, cette ligne correspond au sinus marginal, plexus lymphatique en

nappe, qui enveloppe la surface du ganglion, reçoit les lymphatiques afférents, encercle les follicules et, à travers la substance corticale, par les sinus intermédiaires, va rejoindre le sinus de la substance médullaire. Il y a en effet, au centre de l'organe, un sinus caverneux, qui dessine un riche réseau dont les mailles sont occupées par des cordons lymphoïdes directement unis à la partie corticale.

Des recherches récentes de L. Binet (1) faites non plus sur le cadavre, mais sur l'animal vivant, ont révélé des trajets lymphatiques insoupçonnés jusqu'ici. Il existe par exemple des vaisseaux allant directement du

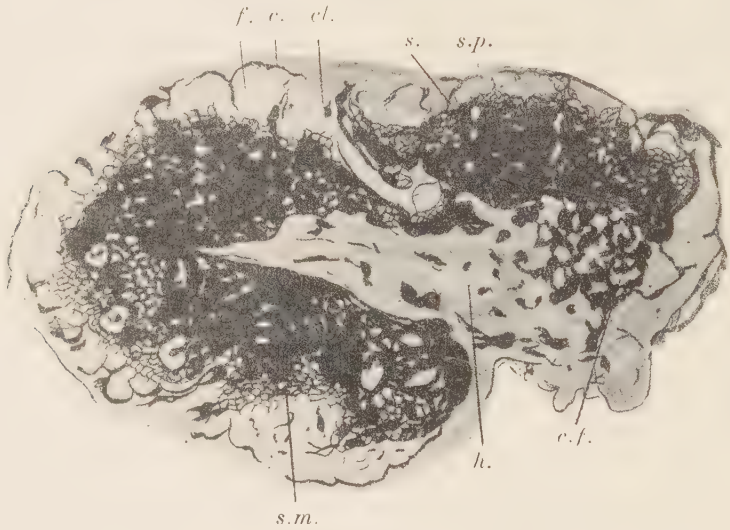

Fig. 1. — *Coupe sagittale d'un ganglion lymphatique du chien dont les voies lymphatiques ont été injectées* (d'après Prenant, Bouin et Maillard).

f. follicules composant ensemble la substance corticale ; *s.m.* substance médullaire ou caverneuse, renfermant les cordons folliculaires *c.f.* qui continuent la substance corticale ; *s.* sinus lymphatiques ou chemins de la lymphe ; *s.p.* sinus lymphatique périphérique ; *c.* capsule fibreuse du ganglion ; *cl.* cloisons qui en partent ; *h.* région fibreuse et vasculaire du hile. × 15.

canal thoracique aux ganglions médiastinaux. Il est fort possible d'envisager ainsi toute une série de voies inconnues, qui donnent au dogme de l'arrêt ganglionnaire une valeur beaucoup moins absolue.

Ainsi donc le ganglion est dans son ensemble un réseau lymphatique intermédiaire à des afférents et à des efférents, dont les mailles sont remplies par du tissu lymphoïde, tissu qui constitue les masses compactes et arrondies de la zone corticale, les follicules, et les cordons fol-

(1) L. Binet. Sur l'existence chez le chien de vaisseaux lymphatiques allant directement du canal thoracique à certains ganglions du médiastin. *C. R. Soc. Biol.*, XCIII, 1925, p. 1150.

liculaires allongés, plus ou moins anastomosés, qui gagnent la zone médullaire. Les follicules, dont nous verrons le rôle capital, offrent en leur intérieur une tache claire, le centre germinatif, et une partie périphérique, très imprégnée par les colorants nucléaires, où les lymphocytes, petits et sans protoplasme apparent, sont concentriquement entassés. Flemming a montré la signification des centres clairs qui contiennent de nombreuses figures de mitose : les noyaux y sont plus espacés que dans le reste du follicule et sont entourés d'un protoplasme abondant, à bordures cellulaires peu distinctes. Les cordons médullaires qui se continuent sans limites avec le tissu lymphoïde cortical ont la même structure que ce dernier. Les sinus lymphatiques, que nous avons signalés, sont revêtus

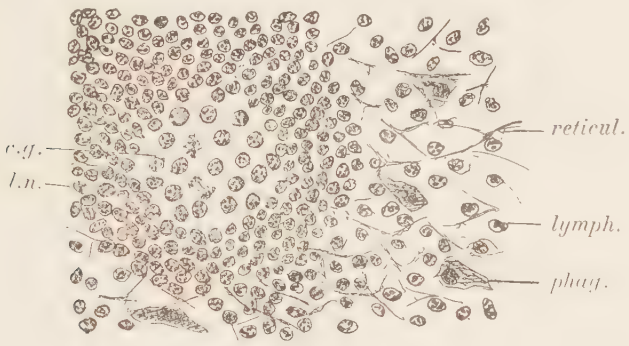

Fig. 2. — *Fragment de ganglion lymphatique comprenant un peu de substance médullaire et un nodule lymphoïde* (Bulliard et Champy).

cg. grandes cellules du centre germinatif (avec mitoses) ; *l.n.* lymphocytes de la périphérie du nodule ; *l.m* lymphocytes de la substance médullaire ; *phag.* phagocytes ; *reticul* reticulum.

de cellules endothéliales et leur lumière est traversée par des filaments plus ou moins compliqués, qui sont en continuité avec la charpente fibrillaire réticulée, tendue comme une trame à travers l'organe, servant de support aux cellules lymphoïdes qui la masquent habituellement sur les préparations. Il semble que la lumière sinusale ne se continue pas directement avec les espaces spongieux du réticulum, qu'il y ait un endothélium vasculo-lymphatique présentant par intervalle des interruptions.

Les vaisseaux abordent le ganglion au niveau du hile où la capsule conjonctive s'enfonce comme un coin et après injection on peut suivre le trajet tortueux des lymphatiques afférents jusqu'aux branches extrêmement fines destinées aux follicules.

Le système folliculaire, malgré ses rapports de contiguïté avec le système sinusal, ne communique que peu aisément avec les voies lymphatiques ; par contre sa richesse en vaisseaux sanguins le met en rapport intime avec la circulation générale. Tandis que, dans les cas pathologiques, le

système des voies lymphatiques va répercuter et prolonger la réaction cellulaire que l'on observe dans les territoires cutanés et muqueux d'origine, le système folliculaire ne répondra que dans la mesure où la réaction créée aura un retentissement sur l'organisme tout entier.

Nous n'insisterons pas sur l'évolution embryologique du ganglion, non plus que sur sa morphologie comparée depuis le ganglion tubulé du lamellirostre, qui apparaît comme une simple modification de la paroi du lymphatique sur lequel il a pris naissance et qui facilite l'intelligence de la structure singulièrement plus complexe de la glande humaine.

Modifications du ganglion selon l'âge. Involution physiologique. — La structure du ganglion évolue pendant la vie, les centres germinatifs, qui n'apparaissent que tardivement, dans les mois qui suivent la naissance, augmentent de volume et de nombre pendant un temps encore mal déterminé chez l'homme (Baum et Hille).

Chez les sujets jeunes le tissu lymphoïde compact est plus développé que les cordons médullaires et il y a encore de nombreuses mitoses en dehors des centres germinatifs.

Chez les sujets adultes on observe assez vite la régression scléreuse : il y a épaississement de la capsule et des travées qui en partent, diminution du nombre et du volume des centres germinatifs et atrophie du tissu lymphoïde qui est remplacé par du tissu adipeux. L'*involution adipeuse* du ganglion a été étudiée par Rubens-Duval et Fage (1), c'est un processus régressif plus fréquent que le mode scléreux. Progressivement, sans qu'il y ait modification de volume de la glande il y a substitution d'éléments adipeux aux éléments lymphoïdes, le début se faisant au voisinage du hile, l'extension gagnant la capsule. La substance corticale est elle-même entamée et réduite à une mince couche lymphoïde irrégulière où follicules et centres sont introuvables. Au bout d'un temps variable le ganglion est devenu un véritable lobule adipeux ou seule la constatation d'îlots lymphoïdes épars permet de déceler la nature histologique.

Pour Rubens-Duval et Fage l'involution normale du ganglion n'est pas la sclérose comme le veut l'opinion classique mais la mutation adipeuse ; Jolly (2) voit là une réaction fonctionnelle purement physiologique, qui peut s'observer chez des individus d'âge moyen et qui a été comparée à la transformation de la moelle rouge en moelle adipeuse. « Comme la moelle jaune, le ganglion ainsi involué peut de nouveau se transformer en ganglion lymphoïde ; c'est de la mince couche corticale qui a subsisté que part cette régénération ». La même involution adipeuse est vue dans le thymus.

Plus rarement, on peut chez des vieillards trouver des glandes dures et scléreuses, à capsule épaissie, où la substance médullaire est complè-

(1) Rubens-Duval et Fage. La régression adipeuse du ganglion lymph. *Soc. de Biologie*, 11 décembre 1919.

(2) J. Jolly. *Traité technique d'hématologie*, II, p. 730.

tement atrophiée et les voies lymphatiques oblitérées : la cause en est soit un processus purement évolutif, soit un reliquat d'une inflammation chronique d'origine pathologique.

Modifications du ganglion suivant son siège. — Selon sa situation anatomique le ganglion peut affecter une forme différente, être plus ou moins sensible à certaines actions physiologiques et pathologiques. Les ganglions bronchiques par exemple sont plus riches en vaisseaux sanguins que les autres, ils sont soumis à l'envahissement anthracosique et précocement scléreux. Les ganglions mésentériques, ainsi que l'ont montré Cornil et Ranvier décèlent pendant la digestion des granulations de graisse, graisse qui a fait l'objet d'une étude approfondie de Poulain dont nous reparlerons.

HISTOPHYSIOLOGIE DU GANGLION

La circulation de la lymphe dans le ganglion. — Le système lymphatique, a écrit Ranvier, est une immense glande vasculaire ayant son origine dans le système veineux et déversant dans les veines son produit de sécrétion qui est la lymphe. Les recherches contemporaines confirment cette opinion qui fait du système lymphatique un bourgeon du système veineux. La lymphe arrive au ganglion par des afférents, elle s'en échappe par des efférents, entre ces deux issues existe le sinus, réseau intermédiaire, dont les mailles contiennent le tissu lymphoïde. Du fait de cette disposition la circulation glandulaire est ralentie et les échanges sont facilités entre la lymphe et le tissu lymphoïde. Le vaisseau afférent prend habituellement naissance dans les capillaires lymphatiques qui sillonnent le tissu conjonctif et constituent un riche réseau, non muni de valvules, plus rarement la lymphe vient d'un ganglion voisin et l'afférent de la glande est l'efférent d'une autre glande.

Modifications produites par le ganglion sur la composition de la lymphe : filtration et rétention des corps étrangers. — Nous ne parlerons pas de la composition de la lymphe étudiée ailleurs, nous n'étudierons que les modifications produites par le passage au travers du ganglion. Un rôle important est joué par le cloisonnement des sinus qui ralentit le courant. Vialleton (1) a montré qu'il y a parallélisme entre la structure des glandes et la présence des valvules dans les lymphatiques : quand les ganglions n'offrent pas de résistance au passage du liquide, quand leurs sinus sont libres il n'y a pas de valvules.

(1) H. Vialleton. Sur les relations qui existent entre la structure des ganglions et la présence des valvules dans les troncs lymphatiques. *Soc. de Biol.*, 27 décembre 1902, p. 1512.

Le rôle de filtre que joue l'organe est très facile à démontrer : si l'on injecte une substance colorée bleu ou carmin en suspension dans l'eau salée sous la plante du pied d'un rat ou d'un cobaye les ganglions poplités et inguinaux se colorent peu après avec la matière teintée. Au bout de 24 heures on peut prélever la glande et faire des coupes : on voit que les particules étrangères ne sont pas toutes libres dans les sinus, que, si leur abondance n'est pas excessive, un grand nombre sont massées à l'intérieur de volumineuses cellules, identiques à celles qu'à l'état normal on trouve en nombre restreint libres dans la lymphe ganglionnaire. Il s'agit de cellules endothéliales gonflées et desquamées qui ont acquis un pouvoir phagocytaire remarquable à la suite de l'irritation produite par les apports exogènes et sont devenues des macrophages. Ainsi les corps étrangers, amenés au ganglion par un afférent, sont, pour une part, libres dans le torrent lymphatique, pour une autre part, engloutis par des polynucléaires, qui, à leur tour, peuvent ainsi que les hématies être phagocytés par des cellules endothéliales mobilisées.

Un endothélium recouvre les voies lymphatiques intraganglionnaires, mais, ainsi que l'a écrit Jolly (1), étant donné la parenté qui existe entre les cellules endothéliales vasculaires et les cellules conjonctives de la charpente il est probable que cet endothélium cesse, en certains points, de constituer un revêtement régulier et en tous les cas le passage est aisé entre le sinus et le tissu lymphoïde. Si on examine au bout de 48 heures les ganglions lombaires d'un animal auquel on a injecté une suspension saline de vermillon dans le tissu conjonctif de la face postérieure de la cuisse, on trouve les sinus remplis du colorant contenu dans les leucocytes et dans les cellules endothéliales mobilisées. Souvent même on trouve encore du vermillon dans la substance lymphoïde et il est fort possible que des corps étrangers puissent y pénétrer avec les leucocytes migrateurs ou par effraction. La barrière de toute façon est fragile (Jolly).

Ainsi donc le ganglion se comporte tel un filtre, qui débarrasse le tissu conjonctif des corps étrangers inertes, des microbes, des globules rouges extravasés. Ces derniers sont apportés après une hémorragie par les afférents, ils se disloquent en débris hémoglobiniques et progressivement le pigment sanguin se dégrade.

Lapicque a montré que le ganglion retient mal le fer, pour peu que l'apport soit ancien les réactions martiales s'affaiblissent et bientôt deviennent négatives.

Rôle du ganglion dans l'absorption et dans les échanges. — Les modifications chimiques que le ganglion fait subir à la lymphe qui le traverse sont encore mal connues. Pour Colin la fibrine augmenterait sensiblement durant son passage ganglionnaire, pour Delezenne les leucocytes des ganglions et des plaques de Peyer contiendraient une diastase favorisant la digestion tryptique des matières albuminoïdes. Les variations

(1) J. Jolly. *loc. cit.*, p. 744.

des matières grasses sont surtout connues et ont été étudiées par Poulain (1). Il existe dans les ganglions un ferment capable d'émulsionner et de saponifier les graisses, analogue à la lipase trouvée par Hanriot dans le sérum sanguin, distinct de la lipase pancréatique. Des dosages en série ont permis de constater qu'à l'état normal tous les ganglions ont sensiblement le même pouvoir lipasique au même moment, chez le même sujet (Poulain). Les ganglions mésentériques, favorisés par leur situation anatomique, laissent entrer les matières grasses, qui arrivent par les chylifères à l'état d'huile peu émulsionnée, trois heures après le repas, et atteignent leur maximum de concentration vers la quatrième heure. Un chien, sacrifié à ce moment, offre des glandes mésentériques turgescentes. La coupe montre au microscope des particules grasses en grande abondance, libres à l'intérieur des sinus et de nombreux macrophages chargés de granulations graisseuses qui ne pénètrent qu'exceptionnellement jusqu'aux follicules.

H. Roger et L. Binet (2) à l'occasion de leurs recherches sur la rétention des graisses par le tissu pulmonaire ont été amenés à étudier la lypodiérèse de différents tissus, les dosages étant effectués en suivant la méthode précise de Kumagawa. Les glandes mésentériques, choisies en raison de leur grande richesse en matières grasses, ont accusé un pouvoir lypodiérétique de 34 p. 100, chiffre très élevé, qui n'est dépassé que par celui des extraits hépatiques et pulmonaires, viscères lypodiérétiques par excellence.

Le régime alimentaire intervient sur le trophisme ganglionnaire : Hofmeister signale le développement du tissu adénoïde partout où la résorption des graisses est active, alors que le jeûne agit inversement. Firleiewitsch note à son tour que les animaux bien nourris ont des ganglions plus nombreux et plus volumineux que les animaux de même race mal alimentés. Fiessinger sur des lapins traités pendant un temps prolongé par des injections sous-cutanées d'huile lécithinée constate une hypertrophie du volume glandulaire et l'élévation du pouvoir lipasique de la sécrétion. Le jeûne agit, ainsi que l'a montré Jolly (3), sur le système tout entier, on trouve dans les sinus ganglionnaires des lymphocytes en moins grand nombre et quelques-uns en voie de destruction. L'organe semble jouer ici le rôle de réserve de nucléo-protéides, rôle à vrai dire discret et bien moins agissant que celui du thymus et des différents organes lympho-épithéliaux.

Rôle hématopoïétique du ganglion. — Le ganglion qui possède des centres germinatifs partage avec les autres organes lymphoïdes le pou-

(1) Poulain. Etude de la graisse dans le ganglion lymphatique. *Thèse*, Paris, 1902.

(2) H. Roger et L. Binet. Le pouvoir lypolytique du sang et des tissus. *Soc. de Biologie*, 14 janvier 1922, p. 79.

(3) Jolly. Modification des ganglions lymphatiques à la suite du jeûne. *Soc. de Biol.*, 31 janvier 1917.

voir de fabriquer des lymphocytes. Les centres germinatifs sont en évolution continuelle, ils sont l'expression de l'activité fonctionnelle de l'organe. Les efférents contiennent en plus des lymphocytes des cellules mononucléaires de grande taille qui sont en partie des gros lymphocytes mais surtout des cellules endothéliales modifiées et mobilisées. Elles arrivent au sang avec les lymphocytes et constituent, au moins en partie, les grands leucocytes mononucléaires (Jolly).

A l'état physiologique on ne rencontre pas de leucocytes granuleux, pour les observer il faut une cause irritative, des cellules analogues aux myélocytes granuleux se rencontrent dans les sinus mais toujours en petit nombre.

Le ganglion fabrique-t-il des globules rouges? Oui si l'on en croit Retterer (1) pour qui dès son apparition le ganglion est hématiformateur. Les noyaux des cellules réticulées subiraient la transformation hémoglobinique alors qu'ils occupent le centre des cellules encore réunies par leurs prolongements et seraient entraînés ultérieurement à l'état d'hématies par le courant lymphatique. Un autre argument fourni également à l'appui de cette hypothèse est l'accumulation des hématies dans les sinus à la suite de la ligature des efférents, mais à ceci on peut opposer la facilité avec laquelle les globules rouges des veinules ganglionnaires peuvent transsuder. Pour Jolly on peut exceptionnellement rencontrer des hématies nucléées aux différents stades de leur évolution dans les ganglions embryonnaires et aussi chez l'adulte, mais ceci sous l'influence de diverses causes d'hyperactivité fonctionnelle expérimentale (hémorragies) ou pathologique (leucémies). Il s'agit, dans ces cas, d'observations rares mais précieuses parce qu'elles permettent d'affirmer, quoi qu'il en soit, qu'il n'y a pas de différences totales entre les tissus hémopoiétiques.

L'extrait ganglionnaire soit frais, soit desséché, en solution saline, n'exerce qu'une action médiocre sur l'équilibre leucocytaire. Nous avons poursuivi une série de recherches qui nous ont montré que l'injection, pratiquée sur l'homme et sur les animaux, amène plutôt une légère diminution des éléments blancs, sans prédilection particulière pour un groupe. Howard Mole (2) a expérimenté le rôle des glandes mésentériques sur le lapin normal et dératé, tandis que chez le premier les cellules blanches tendent à décroître après la piqûre, chez le second il y a une augmentation très nette de ces éléments : il y aurait là, pour l'auteur anglais, un effet quasi spécifique.

Hyperactivité fonctionnelle du ganglion, coordinations et suppléances physiologiques. — Nous avons vu que l'âge intervient pour une part dans l'activité fonctionnelle de ganglion, il existe d'autres facteurs nom-

(1) Retterer et Lelièvre. Développements des hématies dans le ganglion lymphatique. *Soc. de Biol.*, 7 juin 1913.

(2) Howard Mole. Action de l'extrait de ganglion lymphatique sur les leucocytes. *The Journ. of pathol. and Bacteriol.*, XXIX, 1926, 1, p. 107.

breux, expérimentaux et pathologiques. On constate alors, à l'examen microscopique, un remarquable accroissement de volume des centres germinatifs, une multiplication des figures karyokinétiques, une augmentation de l'épaisseur de la substance corticale et des cordons folliculaires aboutissant à l'hypertrophie du ganglion. La substance médullaire peut, par suite de l'hypertrophie de la corticale et des cordons, apparaître réduite, les sinus s'effaçant, l'ensemble du ganglion se *corticalise*.

L'activité ganglionnaire est également modifiée par suite de l'involution adipeuse : la reconstitution physiologique tend alors à progresser de la périphérie vers le hile, le point de départ semblant la mince couche de tissu lymphoïde qui est le reliquat de la zone corticale ; les centres ainsi reparaissent et le ganglion retrouve en partie son aspect initial. Quelquefois, ainsi que l'ont montré Rubens-Duval et Fage, la substance lymphoïde dépasse la capsule, et même des follicules avec centres germinatifs peuvent apparaître en dehors d'elle.

La constatation d'hématies nucléées, de myélocytes, de mégacaryocytes, tout à fait exceptionnelle, est fonction non plus d'une hyperactivité physiologique mais d'une action pathologique dont nous parlerons plus loin.

Une autre modalité de l'activité ganglionnaire est la question discutée des néoformations, autrement dit apparaît-il de nouveaux ganglions au cours de la vie ? Les avis sont partagés : les petits foyers de tissu lymphoïde trouvés dans la graisse des plis articulaires ont pu être considérés comme point de départ de nouvelles glandes. C'est surtout vers la clinique et l'expérimentation qu'il faut ici se tourner. Après une extirpation complète des chaînes axillaires pour un cancer du sein on voit parfois au bout de quelques mois apparaître des ganglions dans l'aisselle opérée, plus nombreux qu'ils n'étaient auparavant souvent. Pour certains auteurs il y a hypertrophie de glandes préexistantes (Bartels), pour d'autres il y a régénération véritable (Bayer, Ritter). Hammerschlag (1) croit que des ganglions malades, tuberculeux ou cancéreux peuvent bourgeonner, parallèlement à ce processus il se fait à partir du hile, une séparation en plusieurs corps indépendants, les lignes de partage suivent des voies déterminées, en commençant par les voies lymphatiques larges, ou voies du chyle de Billroth et Brucke. Les nouveaux ganglions ainsi formés s'accollent aux anciens ou bien se développent dans le tissu ambiant et s'isolent. L'expérimentation sur le chien n'a pu, après extirpation des ganglions axillaires, aboutir à une solution définitive.

Au voisinage de ganglions en état d'irritation légère, si l'on en croit Jolly, on peut, chez l'homme adulte, rencontrer en dehors de la capsule non seulement des amas lymphoïdes diffus mais de petits nodules lymphoïdes circonscrits, recevant un rameau artériel particulier et

(1) R. Hammerschlag. Sur la multiplication des ganglions lymphatiques malades. *Arch. fur pathol. Anat. u. Physiol.*, 1908, p. 320.

paraissant, à la périphérie, en rapport avec des vaisseaux lymphatiques, ayant somme toute l'aspect frappant d'ébauches ganglionnaires.

On sait d'autre part que chez les ruminants il existe des ganglions hémo-lymphatiques, qui diffèrent des ganglions par l'absence de vaisseaux afférents et efférents, par la communication directe du système vasculaire sanguin, avec les sinus. Chez l'homme ces organes sont absents et c'est à la rate qu'il faut demander la suppléance fonctionnelle du système ganglionnaire.

Le retentissement de la plupart des syndromes hématologiques sur les deux groupes de viscères est une preuve incontestable de la coordination fonctionnelle existante. Freytag (1) a étudié cette vicariance splénoganglionnaire au double point de vue histologique et expérimental. Il a montré qu'après ablation de la rate, ses fonctions, qui ont trait surtout à la purification du sang, sont assurées par le foie pour une double part et surtout par les ganglions lymphatiques, qui, au bout de cinq à six semaines, exercent une action tout à fait remarquable sur la phagocytose des hématies détruites.

L'EXTRAIT GANGLIONNAIRE : LA LYMPHOGANGLINE, LE GANGLION A-T-IL UNE FONCTION ENDOCRINIENNE ?

Plusieurs physiologistes contemporains ont tenté d'attribuer au ganglion une fonction endocrinienne. C'est en tenant compte des corrélations de l'hypophyse avec les formations lymphoïdes du naso-pharynx que Citelli, Julius Bauer ont voulu voir un synchronisme entre ces deux organismes et que Castellino et Pende ont pu parler d'*hormones lymphatiques autonomotropes*. Simultanément Yanagawa, Hadden et Marfori (2) ont étudié l'action physiologique des extraits ganglionnaires et ce dernier auteur a isolé une *lymphogangline*, qui semble se comporter comme un antagoniste parfait de l'adrénaline. Cette substance agit sur le cœur en déprimant le tonus sympathique, ralentit les pulsations cardiaques, l'organe étant isolé ou atropinisé, provoque la vaso-dilatation des vaisseaux et une hypotension artérielle de courte durée. La lymphogangline détermine encore la contraction des artères coronaires, le myosis et s'oppose à la production de la glycosurie adrénalinique. Dans la lymphe des efférents ganglionnaires et dans celle du canal thoracique Marfori a trouvé des propriétés biologiques voisines de celles de son extrait. Christoni attribue lui aussi au ganglion la sécrétion d'une sub-

(1) F. Freytag. Contribution histologique et expérimentale à la suppléance de la rate par les ganglions lymphatiques et signification du réseau fibrillaire de la rate pour la purification du sang. *Arch. f. die Gesamte physiol.*, 1908, p. 501.

(2) P. Marfori. Sur la fonction hormonique des ganglions lymphatiques. *Arch. Ital. de Biol.*, LXVIII, août 1918, p. 113.

stance, probablement une hormone, à action antagoniste, bilatérale comme siège et comme nature, de la sécrétion des capsules surrénales, mais il croit que l'activité physiologique se manifeste sur le système nerveux et non sur la fibre musculaire lisse. Novoa Santos, Mazzarella confirment les vues de Marfori, le dernier auteur montre de plus que l'extrait injecté provoque une augmentation du nombre des globules

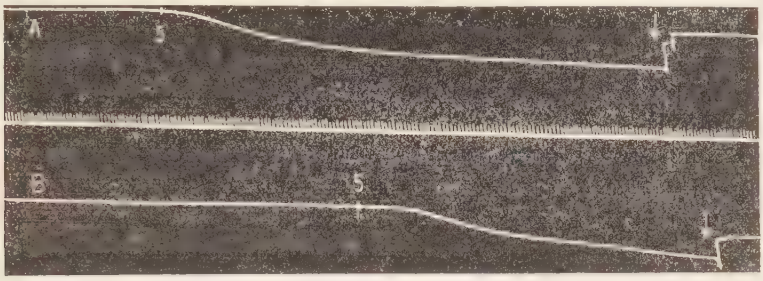

Fig. 3. — Action de l'extrait aqueux de ganglion lymphatique (1/500e) sur l'artère coronaire du bœuf (d'après O. Wirth)

blancs et modifie la formule en amenant une mononucléose avec éosinophilie, éosinophilie différente de celle obtenue par le sérum ou l'excitation du vague par la pilocarpine, modification que personnellement, ainsi que nous l'avons dit plus haut, nous n'avons pas retrouvée.

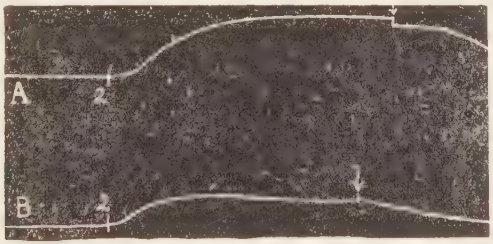

Fig. 4. — Action de l'extrait alcoolique de ganglion lymphatique (1/250e) sur l'artère coronaire de la vache (A), sur l'artère mésentérique (B) (d'après O. Wirth).

Dans un travail récent sur l'action biologique de l'extrait de glande lymphatique sur la musculature lisse, sur le cœur et sur la tension artérielle, Wirth (1) reprend en détail le problème et apporte des expériences nouvelles et nombreuses. Il arrive à ces conclusions que la lymphogangline de Marfori n'est pas à proprement parler un antagoniste absolu de l'adrénaline. Dans une série de réactions les deux produits

(1) O. Wirth. De l'action biologique de l'extrait des glandes lymphatiques sur la musculature lisse, le cœur, la tension artérielle. *Bioch. Zeitsch.* 1922, CXXXII, p. 244.

provoquent un même résultat, tous deux, par exemple, font dilater l'artère coronaire du type bovin (fig. 3) et contracter l'artère du type équin. Il semble que le problème soit des plus complexes si, par exemple, on fait agir sur la coronaire isolée du bœuf l'extrait ganglionnaire et qu'on recueille minutieusement la réponse musculaire, on note d'abord une contraction légère suivie presque aussitôt d'une très importante vaso-dilatation. Wirth se demande si dans l'expérience deux substances différentes ne sont pas simultanément injectées, dont l'une vaso-dilatatrice prédomine. Cette hypothèse serait appuyée par les effets opposés des extraits éthérés et alcooliques et aussi par les essais de détermination

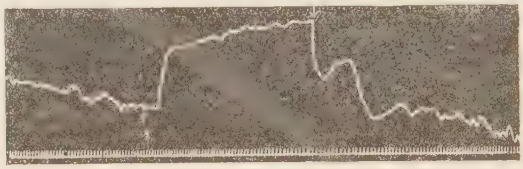

Fig. 5. — Action de l'extrait alcoolique de ganglion lymphatique (1/500e) sur l'utérus du rat gravide (d'après O. Wirth).

chimique. Le produit soluble dans l'éther, qui jouit de l'activité la plus forte, appartient au groupe des lipoïdes, des acides gras, le produit soluble dans l'alcool se rapproche singulièrement de la choline, dont il a les mêmes propriétés agissantes sur la musculature lisse et la tension artérielle.

Nils Berggren (1) a enfin étudié l'influence d'un extrait de ganglion, de muscles striés et de sang sur l'action exercée par l'adrénaline sur l'intestin et l'utérus. Il conclut qu'il n'y a pas de raisons d'attribuer à l'extrait ganglionnaire une action antagoniste de celle de l'adrénaline. Sur l'utérus il y a entre eux synergie, sur l'intestin en partie synergie et en partie antagonisme. Cette action de l'extrait de ganglions est la même pour les extraits de muscle et de sang et peut être considérée par conséquent comme une action commune aux extraits d'organe.

ÉTUDE DE QUELQUES ACTIONS EXPÉRIMENTALES SUR LE GANGLION

Influence de la section des nerfs. — La section du sciatique chez le lapin au-dessus du creux proplité amène, pour Martinotti (2), une

(1) Nils Berggren. Influence d'un extrait de ganglions lymphatiques, de muscles striés et de sang sur l'action exercée par l'adrénaline sur l'utérus et l'intestin. *Soc. Biol.*, 18 mai 1925, p. 201.

(2) L. Martinotti. L'état des cellules plasmatiques et des vaisseaux dans les ganglions lymphatiques après section des nerfs. *Arch. f. pathol. Anat. u. physiol.*, 1910, p. 321.

augmentation de volume du ganglion régional qui devient dur et granuleux et passe de la dimension d'un grain de chènevis à celle d'une noisette en 20 à 40 jours, pour diminuer un peu dans la suite sans toutefois retrouver son poids primitif. L'histologie montre de l'œdème, de la stase lymphatique, puis une hyperplasie de tous les éléments du parenchyme avec un épaississement de la capsule et des vaisseaux.

Action de l'iode. — Marcel Labbé et Lortat-Jacob (1) ont montré que l'iode et les iodures exagèrent l'activité fonctionnelle du tissu lymphoïde et même si l'intoxication a été rapidement mortelle les follicules restent en activité, sans qu'il y ait trace de nécrose. Les recherches hématologiques enseignent que les iodures déterminent une congestion intense, qui peut même créer des hémorragies interstitielles et surtout une abondante éosinophilie. L'iode, par contre, fait disparaître les éosinophiles, amène une mononucléose qui, dans certains états infectieux, peut être le processus nécessaire à la constitution de l'immunité.

Action des rayons X et du radium. — Meinecke, Aubertin et Beaujard (2) ont trouvé que les rayons X agissent sur les ganglions en provoquant une altération rapide et remarquable des follicules : les cellules perdent leurs noyaux et les débris de chromatine sont englobés par les macrophages. Les lésions folliculaires apparaissent aussitôt après la séance d'irradiation et si l'effet n'a pas été trop intense et trop destructif les zones lymphoïdes se régénèrent en quelques semaines. Cette action de la radiothérapie, qui est parente de celle du radium, explique la leucopénie et la domination particulièrement importante des leucocytes mononucléaires, elle justifie également les résultats thérapeutiques de ces agents physiques dans les leucémies.

Action des rayons ultra-violets et des radiations lumineuses. — J. Jolly (3) a expérimenté l'action des radiations produites par une lampe à vapeurs de mercure, type Gallois, sur les ganglions poplités du cobaye mis à nu. Il a montré que l'effet dépend d'une action directe sur les glandes choisies et non du résultat indirect sur l'organisme. Dans les ganglions les lésions sont limitées à la substance corticale, elles ne s'étendent pas à plus de 0 mm. 5 de profondeur du côté irradié. Elles atteignent les follicules et avec prédilection les centres germinatifs. Elles frappent les lymphocytes et non la charpente conjonctive dont les cellules incorporent les grains de chromatine, les digèrent et aident à les éliminer. Selon l'auteur les désordres histologiques, visibles déjà après 4 à

(1) M. Labbé et Lortat-Jacob. *Presse Médicale*, 28 novembre 1903.

(2) Aubertin et Beaujard. *Soc. de Biologie*, 4 février 1905.

(3) J. Jolly. Action des rayons ultra-violets sur le tissu lymphoïde. *Soc. de Biologie*, 24 octobre 1925, p. 999.

6 heures rappellent comme nature et évolution ceux qu'on obtient avec les rayons X ou γ, ils sont seulement un peu plus diffus.

Il n'est pas possible ici d'incriminer l'action des rayons calorifiques, la température de l'eau de la cuve ne dépasse pas 35° et il faut au moins 50° pour qu'on puisse mettre en évidence des altérations nucléaires sur des lymphocytes de ganglions.

L'action des radiations lumineuses après injection d'une substance fluorescente a été étudiée également par J. Jolly (1), qui a eu ici surtout en vue les lésions des cellules lymphoïdes du thymus. Cet auteur injecte à des rats blancs, sous la peau, une solution d'érythrosine à 1 p. 100 dans de l'eau salée à 7 p. 1000. Au bout d'un temps très court la solution colorante est lancée dans la circulation générale et s'élimine très lentement par les urines. Les animaux injectés d'érythrosine et laissés à l'obscurité n'ont pas présenté de lésions des organes lymphoïdes pas plus que les témoins vrais et les animaux non injectés exposés à la lumière; au contraire les animaux injectés et exposés aux rayons solaires ont montré des lésions importantes de pycnose cellulaire.

Culture du ganglion. — Maximoff (2) a pu cultiver *in vitro* des fragments de tissu ganglionnaire et il a montré la transformation possible des lymphocytes en éléments analogues aux myélocytes granuleux. Une certaine probabilité est ainsi accordée à l'hypothèse qui assimile les cellules germinatives de la moelle osseuse et celles des ganglions. Plus récemment, Warren, H. Lewis et Leslie Webster (3) ont réussi des cultures de glandes normales et pathologiques et sur les coupes de ganglions normaux ils ont trouvé des cellules géantes, identiques à celles rencontrées dans la tuberculose. Il semble que ces organismes se forment par l'amitose du noyau sans diffusion de celui-ci qui augmente de volume, il y a, en outre, une large surface centrale plus ou moins granuleuse, qui prend le rouge neutre avec avidité, due à des matériaux morts, déchets du métabolisme et des aliments digérés tels que des lymphocytes que ces cellules sont incapables de rejeter dans l'ambiance anormale.

Greffe ganglionnaire. — Les greffons de glande ont une très faible vitalité, associés au tissu conjonctif ils ne reproduisent pas leur tissu initial et assez rapidement survient la résorbtion (Soper) (4).

Autolyse du ganglion. — Elle a été étudiée par Reh (5) qui a montré

(1) J. Jolly. Modifications histologiques des organes lymphoïdes produites par les radiations lumineuses. *Soc. de Biol.*, 23 janvier 1926. p 173.

(2) Maximof. *Réun. Biolog. de Pétrograd*, 29 novembre 1916.

(3) Warren, H Lewis et Leslie Welster. Giant cells in cultures from human lymphnodes. *Journ of. Exp. Med.*, XXXIII, 1921, p. 349.

(4) Soper. *Zeitsch. f. exp. Pathol. u. therap.*, XVI, 1914, p. 213.

(5) A. Reh. Ueber autolyse der lymphdrüsen. *Beitr. zur chemis. phys. u. path.* 1903, p. 569.

que 20 kilogrammes de ganglions de bœuf abandonnés pendant quatre semaines à l'autolyse, à une température oscillant entre 30° et 40°, en présence du toluène, ont donné comme produits définis de la leucine, de la tyrosine, de la thymine, de l'uracite et de l'ammoniaque.

RÉACTIONS DU SYSTÈME GANGLIONNAIRE VIS-A-VIS DES MICROBES

Le système lymphatique joue, nous l'avons vu, le rôle d'une barrière d'arrêt vis-à-vis des microorganismes qui ont franchi la zone cutanée ou muqueuse, mais l'énergie de l'obstacle est avant tout subordonnée à la virulence du germe. Tantôt le système lymphatique tout entier est pris, tantôt une glande seulement est touchée, on peut dire cependant que tout microbe qui se localise d'une façon élective sur le système lymphatique est d'une souche de virulence atténuée. Même lorsque certaines affections telles que la peste ont une prédilection pour les glandes la gravité d'action du bacille intervient et provoque, en cas d'hypervirulence, une septicémie ou une pneumonie pesteuse, et non plus l'habituel bubon. Bezançon et Marcel Labbé (1) ont tenté d'éclairer les causes de cette élection du virus pour un système en invoquant l'accoutumance dans le déterminisme des localisations microbiennes.

Le terrain joue un rôle capital dans la localisation du virus. Ainsi qu'Arloing l'a fait remarquer il y a longtemps, le même échantillon de bacille de Koch inoculé à un cobaye et à un lapin se fixera chez le premier sur le système spléno-ganglionnaire, chez le second sur le poumon, franchissant sans laisser de traces l'appareil ganglionnaire. L'âge intervient lui aussi et, pour Calmette, l'affinité des bactéries dans les premières années de la vie pour les ganglions serait due à une disposition anatomique : chez les animaux jeunes follicules et cordons folliculaires, pressés les uns contre les autres, ne laissent aucun vide dans les intervalles des vaisseaux sanguins, alors que chez les adultes les follicules sont espacées et les travées lâches. La circulation est aussi plus lente chez l'enfant, la lymphe s'y filtre mieux et partout se débarrasse plus volontiers de ses parasites. Bezançon et Marcel Labbé nient toute influence à l'existence possible des voies d'absorption, pour eux les virus vont de préférence aux organes en hyperactivité et c'est à ce titre que sont élus les centres germinatifs folliculaires.

De toute façon il ne faut pas oublier que le ganglion est solidaire à la fois de la circulation lymphatique et par son système folliculaire de la circulation sanguine, ceci explique de très nombreuses expériences, notamment celles de Vallée où des bacilles de Koch introduits par voie

(1) F. Bezançon et M. Labbé. Du rôle de l'accoutumance dans le déterminisme de localisations microbiennes. *Soc. de Biol.*, 13 janvier 1900.

digestive ou injectés directement dans les ganglions mésentériques vont coloniser dans les glandes trachéo-bronchiques.

Pour étudier les modifications apportées par une injection dans la

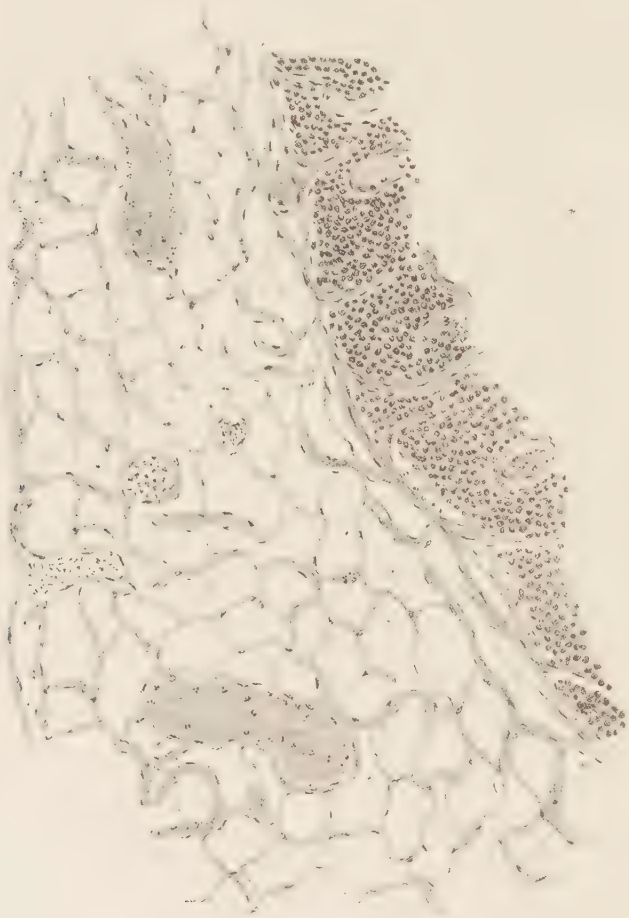

Fig. 6. — *Infection staphylococcique chez le cobaye. Tissu conjonctif périganglionnaire* (d'après Bezançon et M. Labbé).

On voit, au milieu du tissu cellulo-graisseux périganglionnaire, plusieurs lymphatiques afférents, bourrés de polynucléaires et d'hématies, deux vaisseaux sanguins congestionnés contenant de nombreux polynucléaires marginés. Dans le sinus sous-capsulaire quelques polynucléaires ; dans la substance folliculaire quelques vaisseaux sanguins congestionnés avec des polynucléaires.

structure du ganglion, Bezançon et Marcel Labbé (1) ont sacrifié heure par heure une série d'animaux inoculés avec une même dose de culture

(1) F. Bezançon et M. Labbé. Infection ganglionnaire expérimentale. *Soc. Biol.*, 26 mars 1898.

de staphylocoque doré. L'inoculation est rapidement suivie d'une congestion intense des vaisseaux ganglionnaires, qui peut même s'accompagner d'une réplétion sanguine des sinus et même de véritables hémorragies interstitielles, avec hypertrophie de l'organe. La réaction inflammatoire est avant tout caractérisée par la présence anormale de leucocytes polynucléaires, qui arrivent à la fois par les afférents qui les puisent dans les origines lymphatiques du tissu conjonctif et par les capil-

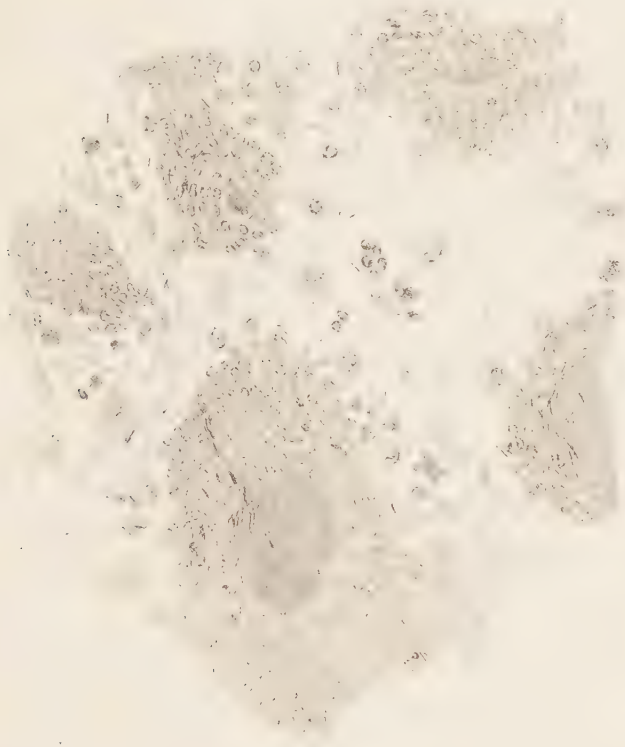

Fig. 7. — *Infection charbonneuse chez le cobaye. Bactéridies dans la substance médullaire du ganglion* (d'après F. Bezançon et M. Labbé).

On voit des bactéridies dans les vaisseaux et les capillaires sanguins congestionnés, des bactéridies normales ou déjà altérées contenues dans les phagocytes et des bactéridies libres dans le sinus caverneux.

laires. Les microorganismes, qui ont échappé à l'action phagocytaire au point d'inoculation et ont été entraînés dans le ganglion, y trouvent de nombreux polynucléaires prêts à les assimiler, de plus le ganglion n'est que la continuation du tissu conjonctif : les cellules fixes peuvent entrer en jeu, se gonfler, desquamer, devenir de grands macrophages qui vont apporter le nouvel appui de leur activité. Cette réaction du système

ganglionnaire manque ou n'est qu'ébauchée si l'infection hypervirulente gagne d'emblée la voie sanguine, le microbe ayant brûlé l'étape.

Si l'afflux de polynucléaires est très considérable il peut se former dans les sinus et dans le tissu lymphoïde lui-même du véritable pus, des îlots purulents peuvent apparaître au milieu de l'œdème inflammatoire. Habituellement l'inflammation n'aboutit pas à la suppuration, les phénomènes régressent peu à peu laissant parfois un certain degré de sclérose atrophique.

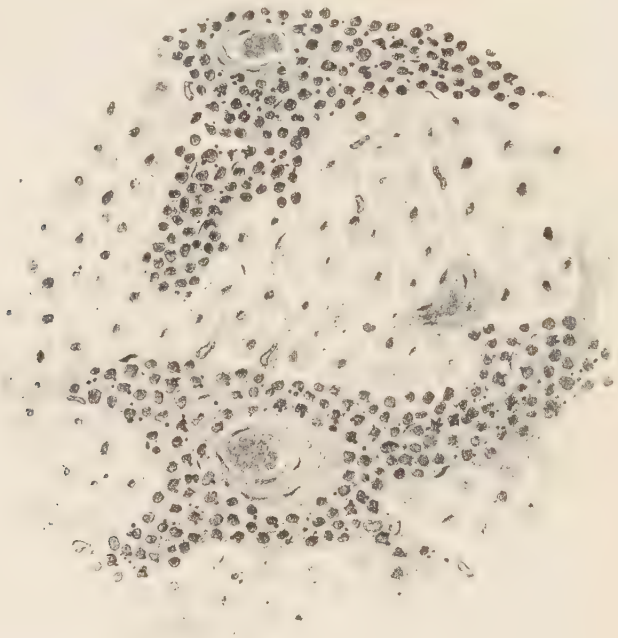

Fig. 8. — *Fièvre typhoïde : ganglion mésentérique* (d'après F. Bezançon et M. Labbé).

La coupe, qui représente la substance médullaire du ganglion, montre des lymphocytes altérés avec expulsion de boules chromatiques dans les cordons folliculaires ; des cellules endothéliales gonflées à la surface des cordons et des cellules endothéliales desquamées et hyalines dans les systèmes caverneux.

Les lésions nécrobiotiques sont assez fréquentes, on les provoque expérimentalement par les injections de toxine diphtérique, elles aboutissent en cas de guérison à la sclérose de l'organe.

Les infections ganglionnaires peuvent encore créer l'inflammation chronique, parfois accompagnée de dégénérescence amyloïde et aussi la sclérose, en cas d'irritations répétées. Cette sclérose a souvent comme conséquence des troubles profonds dans la circulation de la lymphe dans les territoires correspondants, ceci pouvant amener des varices lymphatiques et même un état éléphantiasique.

Les microbes ne se localisent pas volontiers dans les ganglions, il faut une virulence particulière pour que la glande se laisse envahir et ne détruise plus au fur et à mesure les hôtes qui y affluent. On trouve alors ceux-ci libres dans les sinus sous-capsulaires surtout et, dans les sinus caverneux. Dans l'intérieur même de l'organe on voit des bactéries phagocytées, mais l'on n'a jamais l'image feutrée d'une rate infectée. Presque toujours les cordons folliculaires et les follicules sont réfractaires à l'envahissement septique.

Le ganglion exerce-t-il un rôle protecteur vis-à-vis des microbes ? — Les microbes qui pénètrent dans le ganglion peuvent ou bien y être détruits, ou bien y séjourner et y voir leur virulence atténuée. Marcel Labbé a pu constater ce fait après Perez avec le streptocoque et le pneumocoque. Courmont, Tixier et Bonnet ont signalé la faible virulence au cours de la tuberculose des lésions tuberculeuses comparées à celle des lésions méningées. Weill, Arloing et Dufourt (1) ont montré que c'est le suc ganglionnaire qui met obstacle au développement des bacilles, expérimentalement la croissance du bacille tuberculeux est proportionnelle au taux de l'extrait glandulaire et à partie égale le parasite ne pousse plus. Pour ces auteurs cette propriété particulière du suc lymphatique serait due à une lipase qui attaquerait l'enveloppe graisseuse des bacilles qui recueillis sur des mélanges gélose glycérinée et suc ganglionnaire sont plus pâles d'aspect et surtout beaucoup moins colorables par la méthode de Ziehl. Les ganglions mésentériques, chimiquement plus riches en lipase que les ganglions médiastinaux, devraient posséder un pouvoir immunisant plus puissant : cette hypothèse, justifiée par les constatations cliniques, est contredite par les expériences *in vitro*. D'autre part, des extraits de ganglions tuberculeux peuvent pourtant exercer une action protectrice remarquable contre l'évolution et la gravité de l'infection tuberculeuse provoquée, il y aurait, pour Spiro Livierato (2), dans les glandes malades, des substances spécifiques possédant un pouvoir contre les antigènes tuberculeux. Ainsi se justifierait la vieille croyance populaire que les écrouelles réalisent une protection contre les autres modalités de la bacillose.

Le ganglion peut aussi rester un réservoir de virus, un repaire analogue à la rate, où les microbes peuvent se réfugier pour en sortir au moment propice. Ceci a surtout été prouvé pour la tuberculose. Si l'on injecte des cultures de bacille de Koch à des bovidés, au bout de quelques mois, alors que l'on croit l'animal vacciné, qu'il n'y a aucun acci-

(1) Weil, Arloing et Dufourt. Influence exercée par le suc des ganglions lymphatiques sur le développement des bacilles tuberculeux. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 25 octobre 1921.

(2) Spiro Livierato. Le tissu lymphatique tuberculeux et scrofuleux considéré du point de vue de l'action qu'il exerce sur la tuberculose expérimentale. *Ann. de Méd.* XII, août 1922, p. 93.

dent visible et en particulier pas trace d'adénopathie, si l'on prélève un ganglion et qu'on l'inocule au cobaye, celui-ci devient bacillaire (Vallée).

Le rôle protecteur du ganglion vis-à-vis des microbes, bien étudié par Marcel Labbé (1), qui semble indiscutable, a été cependant vivement combattu ces dernières années. Si l'on met, écrit Schimmelbusch, une culture microbienne à la surface d'une plaie, on retrouve au bout de 10 minutes les microbes dans la plupart des organes, les ganglions ont été inopérants comme filtres. Nœtzel (2) opère sur le genou du lapin, il injecte dans la cavité articulaire du pyocyanique, en évitant aussi de léser les vaisseaux ; il tue l'animal 5 et 10 minutes après et il trouve le bacille dans le sang et les viscères. Nœtzel explique la rapidité de cette diffusion par des raisons anatomiques :

1° Les lymphatiques afférents et efférents communiquent largement par le sinus marginal ;

2° La capsule fibreuse du ganglion est sillonnée, d'après Toldt, d'une multitude de petits lymphatiques qui retient afférents et efférents ;

3° Les lymphatiques afférents et efférents, selon Drüser, communiquent entre eux dans un même ganglion par un riche réseau anastomotique qui passe par-dessus le ganglion et permet de l'éviter.

Pour Nœtzel l'action bactéricide exercée par le ganglion est une action toute locale, personnelle, à son usage propre. Au point de vue général, le système lymphatique résiste mal aux infections et au lieu de penser que les microbes séjournent dans les ganglions parce qu'ils y sont arrêtés, on peut supposer qu'ils s'y réfugient parce qu'ils trouvent un terrain favorable à leur développement. Il est cependant difficile de ne pas voir là un paradoxe et de nier l'action d'arrêt exercée par les glandes lymphatiques au moins contre les infections de faible et de moyenne virulence, prouvée par une série d'expériences indiscutables.

Action des toxines sur les ganglions. — Le ganglion exerce la même action protectrice à l'égard des toxines qu'à l'égard des microbes. Metchnikoff, Roux, Salimbéni ont montré l'absorption des toxines cholériques et tétaniques par les leucocytes. Bezançon et Marcel Labbé (3) ont étudié comparativement l'action du staphylocoque et de sa toxine sur le ganglion. Mise sous la peau la toxine détermine les mêmes phénomènes que le microbe lui-même : réaction du réticulum, apport de leucocytes polynucléaires par les voies sanguines et lymphatiques, conservation de l'activité karyokinétique. Si l'on s'adresse à la toxine diphtérique, qui est particulièrement brutale pour le cobaye, les leucocytes polynu-

(1) Marcel Labbé. Etude sur le ganglion lymphatique dans les infections aiguës. *Thèse*, Paris, 1898. — Marcel Labbé. Le rôle protecteur du ganglion lymphatique. *Presse Méd.*, 5 octobre 1906, p. 787.

(2) Nœtzel. *Beitr. zur Klin. Chirurg.* 1906, p. 740.

(3) F. Bezançon et M. Labbé. Effets comparés de l'action sur le ganglion du bacille et de la toxine diphtérique. *Soc. de Biol.*, 7 mai 1895.

cléaires n'apparaissent plus dans le ganglion, mais il y a par contre des lésions nécrotiques intenses et précoces, non seulement au niveau des glandes voisines mais même sur les glandes éloignées. On peut d'ailleurs annihiler l'action virulente de la toxine en augmentant artificiellement la résistance de l'animal par une dose immunisante de sérum, on retrouve dans ce cas les phénomènes de défense décrits dans les ganglions correspondants.

L'action préventive du sérum montre que les ganglions sont à la fois des centres producteurs d'antitoxine et destructeurs de toxine (Pfeiffer et Marx). Le ganglion partage ce rôle immunisant avec la rate et la moelle osseuse. Le sérum préventif provoque également une importante réaction phagocytaire, d'origine surtout ganglionnaire, qui joue un rôle de premier plan dans la lutte antitoxique.

La ponction ganglionnaire : cytologie et recherches microbiennes. — La recherche directe de la cytologie des glandes, bien étudiée par Guthrie (1) est un moyen précieux d'investigation biologique et clinique. On peut ainsi mettre en évidence un parasite tel que le trypanosome ou le tréponème, dans certains syndromes ganglionnaires tels que la maladie de Hodgkin on peut déceler une formule sanguine caractéristique, de même que dans les leucémies, où il y a des images semblables à celles trouvées dans le sang. Dans le cancer, quelquefois de diagnostic délicat, on peut parfois mettre en évidence des cellules énormes avec un protoplasme vacuolaire et de multiples noyaux.

PHYSIO-PATHOLOGIE DES AFFECTIONS GANGLIONNAIRES

La physiologie du ganglion, qui le montre aux avant-postes, en face de toute attaque microbienne, justifie la fréquence de sa vulnérabilité au cours des infections aiguës, subaiguës ou chroniques. Par ailleurs le même organe fait partie intégrante de l'appareil hémopoiétique, il réagit à toutes les modifications de celui-ci et particulièrement au cours de la leucémie du type lymphoïde.

L'envahissement secondaire des ganglions par les tumeurs malignes est très fréquent surtout dans les épithéliomas des muqueuses et des glandes, l'envahissement se fait habituellement par les lymphatiques afférents. Les tumeurs primitives se développent au dépens de la charpente ou des cellules lymphoïdes, elles sont rares : on observe le sarcome et surtout le sarcome lymphoïde.

(1) Guthrie. La fonction des ganglions lymphatiques utilisés comme moyen de diagnostic. *Bull. of the John Hopkins*, XXXII, avril 1921, p. 366.

IMMUNITÉ
ANTIGÈNES, ANTICORPS

Par Jules BORDET

Directeur de l'Institut Pasteur de Bruxelles et Professeur à l'Université
Membre associé de l'Institut et de l'Académie de Médecine de France

I

NOTIONS FONDAMENTALES

C'est une notion classique en Biologie que les êtres microscopiques utilisent comme aliments les déchets et débris des animaux et des plantes. Ils les réduisent à l'état de composés très simples qui peuvent être assimilés par les végétaux, et c'est ainsi que, grâce aux phénomènes de fermentation et de putréfaction dont ils sont les agents, les microbes contribuent à assurer l'éternelle circulation des matériaux alimentaires et l'harmonie du monde vivant. Dès qu'un animal ou une plante meurt, le cadavre est envahi par les microbes qui le décomposent. Mais aussi longtemps qu'il vit, l'organisme se défend avec une efficacité surprenante contre cette invasion des germes de putréfaction. Le premier problème qui se pose dans l'étude de l'immunité est donc de savoir comment l'organisme résiste aux germes saprophytes si répandus autour de lui et avec lesquels il doit se trouver incessamment en conflit.

Sa résistance toutefois n'est pas absolue, car il existe un certain nombre d'espèces microbiennes qui parviennent à s'installer dans l'organisme vivant en y provoquant des perturbations dont l'analogie avec les phénomènes de putréfaction avait été soupçonnée bien avant l'avènement de la bactériologie. On assiste ainsi à l'éclosion d'une maladie infectieuse susceptible de se propager par transmission, à de nouveaux organismes,

de l'agent étiologique. L'étude des relations qui s'établissent entre le parasite et son hôte est l'objet essentiel de la science de l'immunité ; en outre, elle se propose de tirer de ses observations de nouvelles ressources pour le diagnostic ou le traitement. Comme il était naturel, elle a considéré avec une grande prédilection les germes capables de développer des maladies ; peut-être même n'a-t-elle pas accordé, au moins à ses débuts, toute l'attention désirable aux réactions de l'organisme sur les microbes saprophytes. A vrai dire, la distinction entre microbes saprophytes et microbes pathogènes n'est pas absolue ; il existe évidemment tous les degrés dans les capacités agressives des microbes de même que dans leur sensibilité aux armes dont l'organisme dispose pour les combattre. Certaines propriétés défensives ne peuvent être convenablement mises en évidence que si l'on met en jeu des microbes suffisamment vulnérables. Pour être complète, l'étude de l'immunité doit donc envisager le comportement de l'organisme vis-à-vis de microbes très différents.

La maladie infectieuse est un conflit, dont l'issue est variable, et dont les péripéties dépendent des propriétés tant du microbe que de l'organisme. Il faut donc, pour les comprendre, considérer avec la même attention chacun des deux adversaires. L'étude de l'infection et celle de l'immunité sont inséparables. La virulence du microbe est son immunité vis-à-vis de l'organisme ; l'immunité de l'organisme est sa virulence pour le microbe. On doit soumettre à une analyse approfondie les propriétés d'attaque des microbes, dont l'ensemble constitue la virulence, et les capacités défensives de l'organisme, dont l'association donne l'immunité, sans perdre de vue que le microbe qui attaque doit aussi se défendre.

L'étude intime de l'immunité, l'analyse de son mécanisme, est une science toute jeune, dont les débuts ne remontent guère à plus de quarante ans. Certes, de nombreux exemples d'immunité, frappants et d'observation facile, étaient connus des anciens. On savait par exemple que des maladies très contagieuses pour l'homme ne menacent pas les animaux domestiques, et que ceux-ci peuvent être atteints d'affections transmissibles qui n'offrent aucun danger pour l'homme. C'est le problème de l'immunité naturelle. On avait observé d'autre part que certaines maladies contagieuses confèrent à ceux qui en ont guéri une immunité souvent fort durable vis-à-vis du même mal ; de tels sujets possèdent désormais le privilège de pouvoir impunément braver la contagion. C'est l'immunité acquise. Ainsi apparaissent les deux aspects essentiels de l'immunité. Mais le pourquoi des phénomènes restait impénétrable. La mémorable découverte, réalisée par Jenner, de la vaccination antivariolique, fondée d'ailleurs sur d'empiriques observations des paysans du Glocestershire, fut faite à une époque où l'interprétation de tels faits n'aurait pu être tentée. Pasteur lui-même, lors de sa merveilleuse découverte de la vaccination par les cultures atténuées, n'aurait pu expliquer l'immunité que ses méthodes conféraient ; les hypothèses formulées à cette époque n'ont plus qu'un intérêt historique.

L'INFECTION

La compréhension des faits d'immunité exige une connaissance suffisante des microbes et de leurs qualités agressives; il convient donc de récapituler brièvement les notions relatives à l'infection et à la virulence.

Les exemples d'infection abondent, chez les espèces les plus diverses, dans toute la série animale. Celles des animaux supérieurs ont naturellement été le plus étudiées; toutefois, certaines infections d'invertébrés offrent un intérêt capital pour l'homme, auquel elles sont susceptibles de se communiquer; par exemple, le parasite de la malaria accomplit une partie de son cycle évolutif chez le moustique *Anopheles*; certaines tiques, le moustique *Stegomya calopus* hébergent respectivement les spirochètes de la fièvre récurrente africaine et de la fièvre jaune; la glossine est l'agent transmetteur du trypanosome de la maladie du sommeil, etc.

Dévolue à des êtres microscopiques très divers, bactéries, champignons inférieurs, protozoaires, la virulence s'explique-t-elle par un attribut unique, par une propriété commune que l'on retrouve toujours? Elle dépend en réalité de facteurs divers qui peuvent s'associer : les qualités agressives sont multiples.

Toxines. — On sait le rôle important que jouent fréquemment les toxines microbiennes, que les travaux classiques de Roux et Yersin sur le poison diphtérique ont fait connaître. Les poisons microbiens typiques, tels ceux des bacilles diphtérique, tétanique, botulinique, etc., sont spécifiques en ce sens qu'ils sont produits exclusivement par une espèce bactérienne déterminée et la caractérisent. On sait qu'il s'agit de substances très complexes, peu définies chimiquement, appartenant au groupe des protéiques, généralement délicates, sensibles au chauffage, précipitables par l'alcool, le sulfate ammonique, adhérant volontiers comme les ferments aux précipités minéraux. Certains poisons microbiens, tel le poison cholérique, sont plus résistants.

Les toxines manifestent souvent une affinité nettement élective pour certains tissus, la toxine tétanique pour le système nerveux, la toxine dysentérique pour le gros intestin. D'autres, souvent désignées sous le nom d'agressines, s'attaquent aux cellules sanguines et notamment aux leucocytes qu'elles empêchent de la sorte d'exercer leur influence protectrice, favorisant ainsi très nettement l'infection. Sans former des produits aussi redoutables, beaucoup de microbes fabriquent néanmoins des substances nuisibles, provoquant notamment la fièvre.

A côté des toxines typiques, qui se dégagent aisément des microbes qui les élaborent, il est d'autres poisons qui restent cantonnés dans la trame microbienne ; ce sont les endotoxines ; certains procédés permet-

tent de les extraire ; elles peuvent être libérées dans l'organisme lorsque les microbes producteurs y sont détruits.

Quant à la propriété pyogène, elle appartient surtout aux éléments microbiens peu solubles ; on conçoit en effet qu'une condition nécessaire à l'afflux leucocytaire soit le séjour assez prolongé du principe irritant au point inoculé.

Certains poisons végétaux ou animaux, également de nature protéique, tels l'abrine, la ricine, les venins des serpents, divers sérums, présentent avec les toxines microbiennes de frappantes analogies au point de vue tant de leur composition que de leurs effets sur l'organisme et notamment de leur aptitude à fonctionner aussi comme antigènes, c'est-à-dire à donner lieu à l'apparition d'anticorps lorsqu'on les injecte aux animaux.

Très généralement, la nocivité des toxines est en rapport avec le fait qu'elles sont absorbées par les éléments cellulaires sensibles. Ainsi les poisons qui attaquent les globules rouges ou blancs (hémolysines et leucocidines) se fixent sur ces cellules; la toxine tétanique disparaît (Wassermann et Takaki) lorsqu'on la mélange à du cerveau broyé d'animal réceptif. Mais le mécanisme intime de l'altération consécutive reste obscur.

Adaptation. — Qu'il sécrète ou non une toxine redoutable, le microbe doit, pour que l'infection soit possible, être capable de s'implanter dans les tissus, c'est-à-dire résister aux facteurs d'immunité que l'organisme lui oppose. Cette aptitude n'est pas nécessairement liée au pouvoir toxigène; de nombreux microbes qui ne fabriquent pas de poisons très redoutables se répandent dans l'organisme beaucoup plus aisément que ne le font les bacilles très toxiques de la diphtérie ou du tétanos, lesquels ne se développent qu'en un foyer très limité. Ici intervient la capacité d'adaptation des microbes, lesquels s'approprient étroitement à l'hôte qu'ils parasitent. C'est pourquoi les passages en série à travers des animaux de même espèce ont très fréquemment pour effet d'accroître la virulence du germe pathogène pour cette espèce, tandis que, corrélativement, la virulence s'abaisse parfois par rapport à une espèce différente. Il semble qu'en s'accoutumant davantage à un hôte nouveau, le microbe se désaccoutume de l'hôte qui antérieurement l'hébergeait. Ainsi le bacille du rouget du porc qu'on fait passer à travers le lapin devient plus virulent pour celui-ci mais moins dangereux pour le porc (Pasteur). Le virus variolique de l'homme, inséré à la peau d'une génisse, ne s'y développe tout d'abord que très péniblement, mais grâce aux passages s'adapte à cet animal au point d'engendrer chez lui des pustules vaccinales typiques, tandis qu'il devient beaucoup moins nocif pour l'homme. C'est le secret de la vaccination jennérienne. Foncièrement toujours le même, le bacille tuberculeux se présente néanmoins sous des variétés distinctes, respectivement adaptées à des hôtes différents ; les bacilles bovins, humains, aviaires ne se montrent pas doués exactement des mêmes qua-

lités virulentes lorsqu'on les éprouve sur diverses espèces animales. Ainsi le bacille bovin est plus dangereux pour le lapin que le bacille humain ; celui-ci est moins dangereux pour l'espèce bovine que pour l'homme, etc. ; on peut d'ailleurs renforcer par des passages leur virulence pour une espèce déterminée ; ainsi le bacille humain peut, en s'accoutumant à l'espèce bovine, devenir sensiblement plus nocif à l'égard de celle-ci. Nocard a pu modifier le bacille humain en l'accoutumant à vivre chez la poule.

S'il est vrai que la méthode des passages exalte la virulence pour l'espèce animale qui en est le siège, on ne saurait en inférer qu'il soit possible, grâce à ce procédé, de créer à coup sûr un virus véritable en partant d'un saprophyte quelconque. Pour se développer, la virulence exige que le microbe soit doué de potentialités d'ailleurs probablement fortuites et qui sans doute ont apparu par mutation. Les individus microbiens qui composent une même culture pure ne sont pas complètement identiques ; s'il s'agit d'espèces pathogènes, on trouve souvent (de Kruif, Gratia) en les isolant et éprouvant leur descendance, que leurs aptitudes virulentes sont diversement développées. L'adaptation des virus à leur hôte implique nécessairement toujours une sélection ; au surplus, chaque fois qu'on tente d'accoutumer des microbes à une influence quelconque, on opère non pas sur un individu isolé, mais sur une collectivité ; la sélection joue donc inévitablement un rôle. Ceci n'autorise pas à nier la possibilité, chez le microbe, d'un effort réactionnel vraiment individuel réalisant l'adaptation ; mais seuls pourront accomplir convenablement cet effort les germes que la tendance de l'espèce vivante à la variabilité aura investis de potentialités supérieures à celles de leurs congénères. Semblablement, lorsqu'une infection telle la peste décime une collectivité humaine, les survivants se sont adaptés puisque désormais ils sont immunisés ; mais ils doivent leur guérison à des capacités préexistantes que ne possédaient pas au même degré ceux qui ont succombé ; la maladie les a sélectionnés.

Circonstances favorisantes. — Pouvoir toxigène, adaptations diverses qui leur permettent de déjouer les ressources défensives de l'organisme, telles sont les armes principales des microbes. Mais ils peuvent profiter aussi des circonstances, c'est-à-dire trouver dans les conditions de la contamination des facteurs favorables à leur offensive. L'association microbienne, l'introduction dans les plaies de corps étrangers, les contusions qui mortifient les tissus, favorisent l'implantation des bacilles du tétanos, de la gangrène gazeuse, etc., lesquels, si de telles influences n'étaient pas susceptibles d'agir, ne seraient que des saprophytes. La rétention des débris placentaires expose à l'infection utérine. Il est des infections, telles la grippe, qui facilitent beaucoup l'envahissement par des germes secondaires. L'association du streptocoque au virus scarlatineux est à peu près constante.

Pénétration des germes. — Les microbes pathogènes se distinguent les uns des autres notamment par leur mode d'apport et la façon dont ils pénètrent en nous ; c'est la question de la porte d'entrée. Dépendant aussi des circonstances, le choix de leur mode d'introduction leur est, dans une large mesure, dicté par leurs qualités mêmes. Ainsi des microbes qui résistent bien à la dessiccation (bacilles tuberculeux, diphtérique, etc.) pourront aisément pénétrer avec les poussières par les voies respiratoires ; plus sensible à la sécheresse, le vibrion cholérique est convoyé surtout par l'eau. La résistance aux sécrétions digestives est très variable ; la fièvre typhoïde, la dysenterie, se prennent par ingestion, la tuberculose pouvant aussi se contracter par cette voie. Mettant à profit de légères excoriations ou les orifices glandulaires, divers microbes peuvent franchir le rempart cutané ou muqueux. Des microbes mobiles et très fins peuvent traverser le placenta ; la syphilis se distingue par la fréquence de cette infection héréditaire ; la contamination de l'œuf est observée chez divers invertébrés, où l'infection est donc héréditaire dans le vrai sens du mot (tiques et spirochètes de la fièvre récurrente africaine).

Pour un germe déterminé, il est souvent une porte d'entrée spécialement propice à l'infection ; sa nature est en rapport notamment avec la répartition des divers facteurs défensifs de l'organisme et avec la sensibilité que le germe manifeste respectivement à l'égard de ceux-ci. Il faut noter enfin qu'il n'est pas toujours aisé de préciser la porte d'entrée, car parfois les microbes parviennent en un point déterminé de l'organisme en suivant un chemin très détourné ; par exemple, ils peuvent arriver au poumon après avoir été résorbés par l'intestin, ou bien encore être apportés au tube digestif par la circulation ; Calmette et Guérin, Sanarelli, d'autres savants encore, ont insisté sur ces faits.

Extension de l'infection. — Ayant pénétré dans l'organisme, les microbes provoquent des infections qui sont localisées ou généralisées ; entre ces cas opposés existent des intermédiaires. Le tétanos, la diphtérie, sont des exemples classiques d'infections localisées ; le bacille coqueluche n'envahit que la surface des bronches, le vibrion cholérique, le bacille dysentérique ne s'attaquent qu'au tube digestif. Les exemples d'infection généralisée sont très nombreux. La septicémie, c'est-à-dire la culture dans le sang, est très souvent d'un pronostic sombre, mais sa gravité dépend beaucoup de la nature du germe ; des maladies généralement curables peuvent être septicémiques (fièvre récurrente).

Selon les espèces animales, le même microbe peut, la réceptivité de l'organisme n'étant pas la même, se généraliser ou se localiser. Chez le même individu, une infection d'abord généralisée peut, grâce à un processus d'immunisation au moins partielle, tendre ensuite à se circonscrire (syphilis, fièvre typhoïde). On peut d'ailleurs constater l'inverse, à la faveur, soit d'une exacerbation de la virulence, soit de l'affaiblissement de l'organisme, soit de l'apparition de lésions vasculaires qui permettent l'irruption des germes dans la circulation (tuberculose).

Sans être localisés à une région très limitée, divers germes n'envahissent néanmoins que certains territoires, ou même certaines catégories de cellules, qui représentent des milieux spécialement favorables à leur culture. C'est ce qu'on appelle l'organo- ou la cytotropie. Ainsi la rage, le poliomyélite, etc., manifestent une grande affinité pour le système nerveux, les virus vaccinal et aphteux pour la peau ou les muqueuses, où ils peuvent se déposer et se développer lorsqu'on les introduit dans la circulation. Le parasite malarique se comporte de même vis-à-vis des globules rouges, les leishmania à l'égard des leucocytes, etc. Sans doute ces localisations si précises permettent-elles parfois de conclure, comme dans le cas des germes malariques qui accostent les globules rouges, à l'existence chez le parasite d'un véritable tropisme qui le guide. Mais il semble qu'elles s'expliquent souvent plus simplement par le fait que le germe se cultive le plus aisément dans la région où les conditions d'alimentation sont le mieux appropriées à ses besoins spéciaux, et où les facteurs défensifs auxquels il est particulièrement sensible l'atteignent le plus difficilement, ou bien encore là où l'influence délétère d'une toxine a électivement créé des lésions propices à son implantation et qui permettent la constitution d'un foyer. Ainsi, même injecté sous la peau, le poison dysentérique atteint électivement le gros intestin où il fait apparaître des plaques de nécrose ; on conçoit que le bacille dysentérique apporté en cette région y trouve un terrain favorable. On constate d'ailleurs, pour diverses infections, qu'un traumatisme infligé à une région donnée favorise l'implantation des germes à ce niveau.

Microbisme latent. — Divers microbes ont la propriété de se maintenir longtemps en petit nombre chez un sujet en apparence guéri, sans donner lieu à des troubles marqués, tout en étant susceptibles, à un moment donné, de pulluler davantage et de provoquer ainsi à longue échéance de nouveaux symptômes. C'est le microbisme latent, dont le streptocoque (érysipèle à répétition) le staphylocoque, le b. typhique, les spores tétaniques, etc., fournissent des exemples. Parfois le réveil de tels germes est favorisé par les maladies intercurrentes ou les traumatismes ; ainsi chez d'anciens blessés qui hébergent encore quelques spores tétaniques, une opération chirurgicale peut déclancher le tétanos. Dans une maladie des bovidés, la fièvre du Texas, on peut même trouver, chez des sujets guéris, quelques rares parasites dans le sang. Des sujets qui semblent entièrement rétablis mais chez qui des germes se cultivent encore en des points limités peuvent, si la localisation le permet, disséminer la maladie ; ce sont les porteurs de germes ; l'exemple le plus typique est fourni par la persistance du bacille typhique dans les voies biliaires chez d'anciens typhisants, spécialement chez la femme.

Causes de mort. — Les causes de mort dans les maladies infectieuses sont, soit la gêne apportée au fonctionnement des organes par l'excessive pullulation des germes, soit, plus fréquemment, l'intoxication, soit encore

de graves altérations anatomiques (pneumonie, tuberculose, syphilis) lesquelles sont parfois la conséquence éloignée d'une infection guérie (cardiopathies rhumatismales).

Maladies expérimentales. — A côté des infections que la nature réalise, il en est qui n'apparaissent que grâce à l'intervention de l'expérimentateur, lequel, pouvant mettre en jeu de grandes doses de germes ou choisir des portes d'entrée spécialement propices, crée des maladies artificielles, telles les infections typhique, cholérique, syphilitique, etc., chez les cobayes ou les lapins. De cette façon, même des microbes habituellement saprophytes peuvent engendrer des troubles mortels ; nous savons d'ailleurs que la démarcation entre saprophytes et pathogènes n'est pas très strictement tracée.

Spécificité morbide. — La spécificité morbide, c'est-à-dire l'ensemble des caractères qui confèrent à chaque maladie contagieuse son cachet particulier et en permettent le diagnostic, dépend cela va sans dire, en première ligne des propriétés microbiennes, mais le tableau d'une même infection peut se diversifier nettement selon le terrain où elle évolue, les réactions des divers organismes de même espèce n'étant pas complètement identiques, de sorte que le type clinique habituel n'est pas toujours exactement réalisé ; parfois le diagnostic étiologique est possible tandis que les signes observés n'autorisent point le diagnostic clinique ; il est par exemple des diphtéries bactériologiquement authentiques qui ne se trahissent que par un peu de rougeur de la gorge ou une légère raucité de la voix. Au surplus, de nombreux agents pathogènes peuvent donner lieu (tuberculose, syphilis, etc.) à des maladies cliniquement différentes en raison de localisations différentes, et il est généralement difficile d'expliquer pourquoi, en pareil cas, tel sujet se prête mieux qu'un autre à telle localisation. L'analyse des facteurs qui font que telle infection (syphilis par exemple) est plus maligne chez tel individu que chez tel autre est également fort délicate ; beaucoup d'obscurité persiste.

L'IMMUNITÉ NATURELLE

L'étude de l'immunité naturelle est dominée par cette notion que chaque espèce animale a ses immunités comme elle a ses réceptivités ; au moins pour certaines infections, cette donnée pourrait même s'appliquer, avec moins de rigueur naturellement et d'une façon relative, aux divers représentants d'une même espèce. On ne peut pas dire d'une façon générale, que telle espèce est plus sensible aux infections qu'une autre : tout dépend du microbe considéré. Tel germe, fort dangereux pour une espèce, peut être inoffensif pour une autre, celle-ci se montrant d'autre part réceptive à un germe différent qui épargne la première. Il y a des micro-

bes, celui du charbon par exemple, qui s'attaquent communément à plusieurs espèces, celles-ci manifestant d'habitude des différences de sensibilité. Les races d'une même espèce se comportent parfois d'une façon singulièrement différente ; par exemple, les moutons algériens sont spécialement résistants au charbon. Puisque tel virus est approprié surtout à telle espèce, on doit admettre que les systèmes défensifs d'organismes appartenant à des espèces différentes se distinguent par certaines particularités en rapport avec celles qui caractérisent d'autre part les qualités offensives des divers microbes pathogènes ; l'offensive et la défensive sont en quelque sorte le décalque l'une de l'autre. Le fait que les espèces animales, pour ce qui concerne tant leurs cellules que leurs humeurs, ne sont pas chimiquement identiques, a pu être démontré notamment grâce à la découverte de la spécificité des sérums d'animaux injectés de matériaux protéiques provenant d'espèces différentes. Bien plus, on est autorisé à croire que les particularités individuelles qui distinguent divers sujets de même espèce trouvent leur cause dans des diversités physicochimiques assurément subtiles et délicates et que motivent les innombrables possibilités de composition et de structure des protéiques. On doit donc s'efforcer de trouver, pour expliquer les différences de réceptivité, le vrai déterminisme profond, d'ordre chimique. Le gonocoque est tué dès qu'il est englobé par le leucocyte du lapin ; il tolère beaucoup mieux le contact du protoplasme leucocytaire humain.

Influences déprimant l'immunité naturelle. — A côté des facteurs inhérents à la nature même du sujet considéré, certains facteurs influent nettement sur la réceptivité. L'âge joue parfois un rôle : par exemple, l'aptitude à contracter les teignes les plus répandues chez l'enfant disparaît à la puberté. La débilitation, les troubles du métabolisme (diabète et infection staphylococcique), le surmenage, le jeûne, l'alcoolisme, favorisent souvent les infections ; les écarts de température produisent parfois le même effet ; le refroidissement rend la poule sensible au charbon (Pasteur) ; chez l'homme, il est un facteur de pneumonie ; les organes contusionnés sont en état d'infériorité (tumeur blanche du genou ou ostéite staphylococcique après un traumatisme). Diverses immunités cèdent si la porte d'entrée est convenablement choisie (charbon inoculé dans l'humeur aqueuse du pigeon, inoculation intracérébrale de la rage chez la poule, etc.), ou si l'on met en jeu une quantité suffisante de microbes. L'influence de la dose est souvent très marquée, d'abord parce que la tâche des fonctions défensives est plus lourde si les ennemis sont plus nombreux, ensuite, parce qu'une sélection s'opère parmi les individus microbiens dont les aptitudes virulentes sont souvent inégales, une augmentation de la dose pouvant assurer l'intervention de germes doués de qualités agressives exceptionnellement prononcées ; ceci est vrai surtout si l'on met en jeu des cultures dont la virulence moyenne a sensiblement baissé par suite d'un entretien prolongé sur les milieux nutritifs artificiels.

Mécanisme de l'immunité naturelle. — La pénétration des microbes dans l'intimité des tissus rencontre déjà des obstacles souvent insurmontables représentés notamment par l'imperméabilité des téguments, le jeu des épithéliums vibratiles, l'enrobement des particules par les sécrétions muqueuses des cavités en communication avec l'extérieur, l'acidité gastrique. Certaines sécrétions manifestent vis-à-vis des microbes saprophytes et spécialement de ceux qui flottent en abondance dans l'atmosphère, une vertu antiseptique d'une puissance surprenante. Des suspensions opaques de tels microbes peuvent se clarifier très promptement si l'on y introduit une trace de larmes, de mucus nasal, de blanc d'œuf (Fleming, Fleming et Allison); les microbes sont lysés et se résolvent en imperceptibles débris. J. et M. Bordet ont reconnu au colostrum et au lait de femme un pouvoir lytique fort analogue et d'une extrême énergie que le chauffage vers 70° fait disparaître; chose curieuse, les mêmes liquides provenant de la vache sont considérablement moins actifs; fait remarquable, tandis que les larmes du lapin possèdent un pouvoir lytique très marqué, l'humeur aqueuse du même animal, bien que de composition chimique fort semblable, en est privée; il est vrai qu'elle n'en a pas besoin, étant protégée par le rempart cornéen contre les souillures extérieures. Un pouvoir lytique offrant les mêmes caractères, beaucoup moins prononcé cependant, existe dans le sérum et dans les exsudats. Ces liquides renferment encore un autre principe doué de qualités antiseptiques, beaucoup plus délicat que le précédent, car il se détruit déjà à 55°, et dont l'importance se révélera considérable lorsque nous envisagerons l'immunité acquise; c'est l'alexine ou complément. Au total, l'activité antiseptique des humeurs est suffisante pour qu'on puisse affirmer qu'une foule d'espèces saprophytes sont incapables d'en tolérer le contact.

Seulement, ce qui est vrai des saprophytes ne l'est pas des pathogènes. D'une façon générale, ceux-ci peuvent être impunément plongés dans des liquides qui lyseraient très promptement des saprophytes. En réalité, si certains microbes méritent d'être nommés pathogènes, c'est précisément parce que, au moins chez les animaux neufs, ils résistent au contact des humeurs. Pour en venir à bout, et encore ne parvient-il pas toujours à les vaincre, l'organisme doit mettre en jeu, par une réaction plus active, un moyen plus puissant : il faut que la phagocytose s'accomplisse. On peut ainsi se figurer la protection de l'animal normal comme étant réalisée par une double enceinte; la défense extérieure, impénétrable à la plupart des saprophytes, est représentée par l'activité humorale; les microbes pathogènes qui la franchissent se butent alors à la défense intérieure que la phagocytose caractérise, et où s'engage le combat décisif.

Pour dégager au cours d'une infection le processus salutaire d'immunité et scruter le mécanisme de la guérison, il importe de distinguer tout d'abord, dans l'ensemble confus des symptômes observés, ce qui est souffrance et ce qui est défense, ce qui est lésion et ce qui est réaction. Tan-

dis que chaque infection comporte des troubles qui lui sont propres et qui trahissent les qualités nocives spéciales à l'agent pathogène en jeu, d'autres manifestations se retrouvent au cours d'infections très diverses et sont l'expression d'un effort défensif : telles sont la fièvre et l'inflammation.

Bien que certains produits chimiques puissent agir sur la température, et que diverses maladies non microbiennes s'accompagnent de fluctuations thermiques, la fièvre est presque toujours l'indice d'une infection. Les produits microbiens possèdent à un haut degré l'aptitude à la provoquer, par un mécanisme d'ailleurs très mal connu ; les protéines animales, surtout d'origine étrangère, et même les sucs cellulaires provenant du même organisme et qui ont été libérés par exemple sous l'action d'un traumatisme, peuvent exercer une influence analogue. Dans les infections graves, l'hypothermie peut succéder à l'hyperthermie ou même apparaître très vite. La fièvre a très vraisemblablement une signification salutaire, non point parce que les parasites souffrent de l'élévation thermique, mais parce qu'elle semble liée à une série de processus défensifs tels que la suractivité des organes hématopoiétiques et la libération de certains principes cellulaires.

Quant à l'inflammation, son rôle est essentiel, elle représente typiquement la réaction protectrice. On sait qu'en 1863 Recklinghausen identifia les globules du pus aux leucocytes et qu'en 1867 Cohnheim décrivit l'émigration leucocytaire dans le mésentère de la grenouille exposé à l'air. Grâce à la dilatation vasculaire qu'elle comporte et au ralentissement local de la circulation qui en résulte, l'inflammation permet, outre l'exsudation de liquide plasmatique, l'active émigration des leucocytes, prélude de la phagocytose qui au point de vue de l'immunité représente la péripétie essentielle. L'inflammation tend à circonscrire l'infection, à l'enserrer dans un foyer, elle s'oppose à la dissémination des germes. En effet, dans un tissu qui s'enflamme, la résorption est entravée du fait de l'accumulation des cellules mobiles et de la turgescence des éléments endothéliaux ; il est même fort probable que ceux-ci sont aptes à proliférer et à fournir ainsi des cellules mononucléées de grande taille, douées d'aptitudes phagocytaires très prononcées (macrophages). Au point de vue de l'immunité, ce qu'il y a d'essentiel dans l'inflammation, c'est la phagocytose que les modifications vasculaires autorisent et préparent. Comme Metchnikoff l'a démontré, l'afflux leucocytaire peut s'effectuer chez des animaux, telles les méduses, dépourvus de vaisseaux. Mais chez les animaux supérieurs où les cellules sanguines sont enfermées dans un système vasculaire clos, la congestion doit intervenir pour que les leucocytes puissent, s'échappant de la circulation, remplir au point infecté leur mission protectrice. De là l'énorme importance, pour l'immunité, de l'étude physiologique de l'endothélium et des phénomènes vasomoteurs, spécialement de la capillaromotricité. On sait que dans le déterminisme des variations de calibre des petits vaisseaux interviennent des réflexes

qui se propagent dans un territoire très limité, sans que l'influx nerveux doive passer par les centres; d'autre part, le mécanisme qui ouvre ou rétrécit les capillaires obéit également à des influences chimiques; notamment, certains dérivés du métabolisme produisent des effets dilatateurs; de telles propriétés appartiennent sûrement aussi aux produits microbiens. Enfin, certains poisons microbiens engendrent de profondes perturbations du fonctionnement endothélial, d'où l'apparition d'œdèmes (toxine diphtérique), de telle sorte que dans le phénomène total de l'inflammation, il n'est pas toujours aisé de discerner nettement ce qui est lésion de ce qui est réaction salutaire.

Etant donné que la généralité des germes pathogènes ne témoigne vis-à-vis des principes antimicrobiens humoraux des animaux neufs que d'une sensibilité très modérée, et que d'autre part l'efficacité de la défense phagocytaire s'est révélée dans l'étude d'une foule d'exemples, on peut affirmer, si l'on fait abstraction des saprophytes, que l'immunité naturelle repose essentiellement sur la phagocytose.

Mécanisme de la résistance aux poisons. — On sait que la sensibilité des espèces animales aux poisons fournis par la chimie, tels les alcaloïdes, est souvent inégale; le même fait s'observe concernant les poisons microbiens. Ainsi le hérisson tolère de fortes doses de toxine diphtérique ou tétanique; la souris et le rat sont beaucoup moins sensibles à la toxine diphtérique que le cobaye, etc. Au moins pour ce qui concerne les poisons actifs sur des cellules qui, pouvant être isolées, se prêtent bien aux expériences, on trouve d'habitude que les cellules d'animaux insensibles n'absorbent pas le poison. L'hémolysine du sérum d'anguille, absorbable par les globules rouges (sensibles) des mammifères, ne se fixe pas sur les globules rouges (insensibles) des batraciens. La toxine tétanique disparaît en général plus vite du sang, par fixation sur les cellules, chez les animaux sensibles. Toutefois, chez des animaux peu réceptifs, on observe parfois une fixation des poisons s'effectuant non sur des cellules nobles, mais sur des éléments moins essentiels à la vie, qui servent ainsi de boucliers, ou sur les albuminoïdes du sang. Parfois l'insensibilité semble être en rapport avec l'existence d'une barrière protégeant les cellules nobles. Ainsi chez la poule, l'inoculation intracrânienne d'une trace de toxine tétanique, dont l'injection intraveineuse est inoffensive même à haute dose, donne le tétanos. Parfois les conditions de température interviennent; normalement réfractaire au poison tétanique, la grenouille est sensible lorsqu'on la maintient à 37°; l'absorption par les cellules se fait plus activement.

L'IMMUNITÉ ACQUISE

A. — L'immunité active.

Lorsqu'une maladie infectieuse aboutit à la guérison, celle-ci est due (il ne saurait en être autrement) à un renforcement des moyens de défense. Et ce renforcement est persistant, de sorte que la maladie laisse après elle un état d'immunité durable et spécifique. C'est l'immunité active (activement acquise). Tandis que l'organisme lutte contre le virus, on constate très fréquemment une suractivité des organes hématopoïétiques donnant lieu à une augmentation souvent très importante du nombre de leucocytes (hyperleucocytose) : le système phagocytaire se fortifie. Mais l'immunité acquise résulte essentiellement de l'élaboration d'anticorps, spécifiques comme elle, qui se répandent dans le sang et que l'on connaît surtout par leurs effets.

Anticorps spécifiques. — C'est aussi d'après leurs effets qu'on les désigne. Les antitoxines neutralisent les toxines. Les agglutinines agglomèrent en paquets les microbes qu'on a délayés dans de la solution physiologique ou du bouillon ; s'il s'agit de microbes mobiles, leurs mouvements s'arrêtent. Les sensibilisatrices confèrent aux microbes qu'elles impressionnent le pouvoir d'absorber énergiquement un principe déjà présent à l'état normal, avant toute immunisation, dans le sérum, l'alexine ou complément, principe capable, lorsqu'il s'est ainsi fixé, d'exercer sur les microbes une influence délétère à laquelle ils sont à vrai dire très diversement sensibles selon l'espèce à laquelle ils appartiennent. Les opsonines qui selon toute apparence se confondent avec les anticorps précédents, modifient les propriétés de contact des surfaces microbiennes de façon à ce qu'elles adhèrent plus facilement au cytoplasme des phagocytes, ce qui favorise beaucoup l'englobement. Les précipitines sont en somme des agglutinines qui au lieu d'agir sur des particules assez volumineuses tels les microbes, condensent semblablement en flocons des matériaux protéiques colloïdaux présents dans un liquide limpide ; ainsi un bouillon où le bacille typhique a vécu et que l'on a filtré se trouble par addition de sérum antityphique. Tous ces anticorps s'unissent à l'élément (dit antigène) dont l'introduction dans l'organisme a suscité leur production et qu'ils impressionnent spécifiquement ; par exemple, si l'on ajoute un peu de sérum antityphique à un volume suffisant de suspension de bacilles typhiques, les microbes s'agglutinent, mais le liquide limpide qu'on sépare ensuite de ceux-ci par centrifugation et qu'on décante n'impressionne plus de nouveaux bacilles typhiques ; l'agglutinine s'est unie au « récepteur » bacillaire. Etant spécifiques, les anticorps confèrent aux sérums qui les contiennent la précieuse qualité d'être utilisables

comme réactifs pour le diagnostic (sérodiagnostic). On peut ainsi identifier soit un microbe inconnu par un sérum connu, soit un sérum inconnu par un microbe connu ; par exemple, si une suspension microbienne s'agglutine par une trace de sérum antityphique, c'est qu'elle est constituée de bacilles typhiques ; si le sérum d'un malade agglutine une suspension de bacilles typhiques authentiques, ou bien encore confère à ceux-ci l'aptitude à absorber l'alexine, c'est qu'il s'agit d'un typhisant.

On n'a pas réussi à définir avec une certitude complète les éléments cellulaires auxquels est due l'élaboration des anticorps. Mais il est bien acquis qu'ils apparaissent dans le système lymphoïde et hématopoiétique, dans les ganglions, la moelle osseuse, la rate, et non pas dans les cellules dites nobles. Il est très probable que les éléments producteurs appartiennent à la catégorie des phagocytes, et l'on soupçonne surtout les grands leucocytes mononucléaires ou les cellules endothéliales, lesquelles présentent d'ailleurs avec ceux-ci d'importantes affinités. Il s'agit donc d'éléments cellulaires disséminés dans l'ensemble de l'organisme, et l'on conçoit ainsi que la production d'anticorps puisse s'effectuer dans des régions diverses, et que parfois ces principes puissent apparaître tout d'abord au voisinage du foyer où les microbes antigènes se sont développés. Mais une telle production locale des anticorps est très difficile à saisir pour la raison qu'ils se déversent très promptement dans la circulation générale, au fur et à mesure qu'ils se forment ; tout au plus peut-on déceler parfois, pendant une période d'ailleurs fugitive, une concentration un peu plus élevée dans la région où l'antigène a été introduit.

Allergie. — L'aptitude que certains éléments cellulaires acquièrent de pouvoir désormais élaborer des anticorps spécifiques n'est pas la seule modification observable chez les organismes qui luttent contre les agents pathogènes. On constate parfois, notamment dans les maladies de longue durée, telles la syphilis et surtout la tuberculose, qu'un état nouveau s'installe, dénommé allergique. Ce terme signifie que la réaction de l'organisme est modifiée. Non pas dans le sens qu'une nouvelle introduction du microbe ou de ses produits détermine une perturbation moins violente et des troubles moins graves, ce qui naturellement se comprendrait d'emblée puisque l'organisme envisagé tente de s'immuniser et devrait donc être déjà plus ou moins protégé. Au contraire, c'est d'une réaction beaucoup plus prononcée qu'il s'agit, tellement intense qu'elle est parfois fort dangereuse. Injectée à un individu sain, la tuberculine est inoffensive ; inoculée à un tuberculeux, elle provoque une réaction fébrile violente comportant une congestion intense des foyers tuberculeux ; bien plus, appliquée localement sur des tissus restés parfaitement sains et qui sont éloignés des foyers, par exemple, déposée sur une scarification de la peau (von Pirquet) ou instillée sur l'œil (Calmette), elle provoque une très vive irritation donnant lieu à une papule cutanée ou à une conjonctivite. De là le rôle diagnostique de ce produit microbien : la malléine se comporte semblablement vis-à-vis des animaux morveux. Il s'agit de manifestations qui

semblent intéresser spécialement les petits vaisseaux, mais dont le mécanisme toutefois est encore très obscur et qui se rattachent aux phénomènes anaphylactiques, sans pouvoir cependant, à l'heure actuelle, leur être complètement assimilés. Puisqu'elle apparaît chez les animaux qui luttent contre l'infection tuberculeuse, on est tenté de considérer la susceptibilité à la tuberculine comme l'expression d'un effort de défense. A première vue cependant, elle semble résulter, non pas d'une immunisation, mais au contraire d'une sensibilisation, puisqu'une dose de tuberculine inoffensive pour un sujet normal peut tuer un organisme tuberculeux. De même que celle de l'anaphylaxie, l'interprétation de la sensibilité à la tuberculine est délicate, le déterminisme de ce phénomène étant mal élucidé. Si l'on fait abstraction de ces faits d'allergie dont la compréhension est encore malaisée, mais où s'avère une participation des cellules qui commandent les variations de calibre des capillaires, on ne dispose pas de constatations susceptibles de démontrer que l'immunité acquise dépende dans une réelle mesure de modifications durables de l'appareil circulatoire.

Méthodes de vaccination. — Elles visent à conférer à l'organisme des prérogatives analogues à celles dont il jouit après guérison d'une atteinte spontanée. Il faut donc inoculer le parasite ou certains de ses produits dans des conditions telles que l'organisme sans être trop gravement éprouvé déploie l'effort protecteur avec l'énergie voulue. L'emploi de microbes atténués ne communiquant qu'une infection bénigne répond à ce desideratum. La vaccination antivariolique de Jenner en offre le premier exemple. Pasteur, opérant sur des cultures pures, fit connaître les deux procédés d'atténuation des virus, le passage par des espèces différentes, la virulence s'abaissant alors par rapport à l'hôte originel (ainsi le rouget du porc entretenu chez le lapin s'accoutume à celui-ci mais devient moins virulent pour le porc), l'action sur le microbe d'influences déprimantes, culture à une température un peu trop élevée ou en présence d'antiseptique à faible dose (charbon), conservation prolongée des cultures au contact de l'air (choléra des poules), dessiccation des germes (moelles rabiques). Calmette et Guérin ont atténué le bacille tuberculeux par culture prolongée sur des milieux additionnés de bile. Les divers facteurs d'atténuation peuvent d'ailleurs agir concurremment. Ainsi le vaccin antirabique consiste en virus qui, ayant été longtemps entretenu dans les centres nerveux du lapin (virus fixe), a perdu de sa virulence pour d'autres animaux notamment l'homme, et qui de plus a été exposé à la dessiccation au contact de l'air. Toutes les espèces microbiennes ne se prêtant pas à l'atténuation, on peut, selon les cas, immuniser, soit en produisant la maladie dans une région où elle ne menace pas l'existence (inoculation à la queue des bovidés, d'après Willems, du virus de la péripneumonie bovine), soit en recourant à une porte d'entrée impropre à une pullulation redoutable des germes. Ainsi l'on pratique, selon Arloing, Cornevin et Thomas, l'injection intraveineuse du charbon

symptomatique ou, selon Nocard et Roux, l'inoculation intraveineuse du virus rabique chez les ruminants. S'il s'agit d'animaux modérément réceptifs au germe considéré, comme c'est souvent le cas des animaux de laboratoire qui servent à l'étude des maladies spontanément contractées par d'autres espèces, on réussit fréquemment à vacciner en injectant le microbe virulent à dose inframortelle. Pour nombre d'infections, l'injection de microbes tués ou de leurs produits suffit à conférer l'immunité, ainsi que Salmon et Smith, Roux et Chamberland notamment le constatèrent en opérant sur des cultures de hog-choléra ou sur l'exsudat filtré de gangrène gazeuse. C'est par injection de microbes tués que l'on vaccine l'homme contre la fièvre typhoïde et les paratyphoïdes, contre le choléra, contre la peste. On prépare d'habitude ces vaccins en portant les microbes à une température qui suffit à assurer la stérilisation, mais qui n'est pas assez élevée pour modifier profondément leur composition chimique, de façon à ne pas dénaturer les matières vaccinantes. De simples suspensions microbiennes ainsi traitées donnent de bons résultats ; théoriquement, il y aurait lieu d'extraire les substances réellement immunisantes et d'éliminer les produits inutiles, mais il n'est pas aisé de réaliser régulièrement ce desideratum. Pour immuniser contre les toxines redoutables, il est souvent utile, au moins pour les premières injections, de les affaiblir notablement ; à cet égard, une importante donnée a été recueillie récemment par Ramon ; longtemps maintenu à l'étuve en présence d'une trace de formol, le poison diphtérique perd sa toxicité tout en gardant sa qualité d'antigène, c'est-à-dire le pouvoir de provoquer l'apparition d'antitoxine lorsqu'on l'injecte aux animaux ; il conserve aussi, dans ces conditions, l'aptitude à réagir avec l'antitoxine ; l'immunisation des chevaux en vue de l'obtention d'antitoxine est ainsi facilitée, et d'autre part, cette « anatoxine » diphtérique est susceptible d'être employée pour la vaccination de l'homme contre la diphtérie.

Tous ces procédés comportent l'injection. L'ingestion n'est efficace que s'il s'agit de produits microbiens résistant aux sucs digestifs et suffisamment résorbables.

L'immunité spécifique résultant de la vaccination ne s'installe pas immédiatement; la production des anticorps n'est pas instantanée, ces principes n'apparaissent qu'au bout de quelques jours. Il est des immunités qu'on acquiert facilement; une semaine paraît suffire pour que la vaccination jennérienne mette à l'abri de la variole ; pour d'autres maladies, l'effort de l'organisme doit être plus soutenu. Souvent, sa réaction doit être assez impérieusement sollicitée pour que l'immunité soit solide; par exemple, à dose trop faible, la suspension de bacilles typhiques tués ne provoquerait pas avec l'intensité voulue la réaction protectrice.

Vaccinothérapie. — Ses effets utiles n'étant pas immédiats, la vaccination est une intervention à caractère préventif. Elle prend le nom de vaccinothérapie lorsqu'elle s'applique au traitement de maladies déjà

déclarées. On ne peut guère en attendre un effet curatif lorsqu'il s'agit de maladies aiguës, à évolution très rapide; on peut même craindre, en pareil cas, que les vaccins soient nuisibles en créant une diversion des processus défensifs (phase dite négative chez les animaux qu'on vaccine contre le charbon par exemple); à vrai dire cet inconvénieut ne se manifeste guère lorsque le vaccin consiste en microbes tués injectés à dose modérée. Dans les affections chroniques comportant des foyers localisés torpides qui n'éveillent pas une réaction suffisante, la vaccinothérapie est parfois susceptible, en excitant plus vivement la défense, d'engendrer des effets salutaires. Les résultats sont en général favorables notamment dans la furonculose chronique (Wright). Le traitement des tuberculeux par la tuberculine est un exemple de vaccinothérapie; en raison de sa tendance à congestionner les foyers, il doit être manié avec prudence et comporter un choix judicieux des cas; il ne représente pas un moyen d'une efficacité décisive. Bien qu'appliqué après morsure, le traitement antirabique est plus préventif que curatif; on profite en effet de la longue période d'incubation pour développer grâce au vaccin la réaction protectrice; contre la rage déclarée, ou trop longtemps après la morsure, le traitement est inopérant.

B. — L'immunité passive

Puisque les anticorps se répandent dans le sang, on peut les administrer à des animaux neufs en injectant à ceux-ci le sérum d'organismes vaccinés. C'est l'immunisation passive, réalisée tout d'abord en 1888 par Richet et Héricourt qui opéraient sur le sérum d'animaux vaccinés contre le staphylocoque, mais dont Behring et Kitasato en 1890 apportèrent des exemples beaucoup plus décisifs à propos du tétanos et de la diphtérie. Roux et Martin (1894) mirent en lumière l'inestimable valeur, pour le traitement de la diphtérie chez l'homme, du sérum antitoxique provenant de chevaux immunisés contre le poison diphtérique. Peu après, Calmette fit connaître le sérum antivenimeux, antidote si précieux contre les morsures de serpents. D'autres sérums encore, tels les sérums antitétanique, antiméningococcique, antidysentérique, anticharbonneux, antistreptococcique, interviennent dans la thérapeutique humaine.

Les sérums thérapeutiques. — Ces sérums devant être aussi riches que possible en anticorps, on hyperimmunise par de très nombreuses injections les animaux producteurs, et on les saigne au moment où la concentration des principes actifs dans le sang s'est suffisamment élevée. On titre l'activité des sérums en recherchant sous quel volume minimal ils produisent sur une quantité connue de l'antigène correspondant l'effet caractéristique. Soumis au même traitement, des animaux de même espèce ne fournissent pas toujours des sérums d'égale valeur, ces différences individuelles étant en rapport avec le fait très général que divers

sujets atteints de la même infection ne réagissent pas tous avec la même vigueur et ne guérissent pas tous avec la même facilité. Un animal vacciné contre plusieurs espèces ou variétés microbiennes fournit un sérum dit polyvalent.

Injectés sous la peau, les anticorps ne parviennent dans la circulation qu'après un certain temps durant lequel le processus d'élimination commence d'autre part à se manifester, de sorte que la concentration maximale dans le sang, atteinte au bout de deux jours environ, ne se maintient pas longtemps. La résorption est plus rapide si l'injection de sérum est faite dans les muscles. En vue d'assurer la dissémination instantanée des anticorps, on pratique parfois l'injection intraveineuse. On a recours à l'injection intrarachidienne lorsqu'il faut pourvoir d'anticorps le liquide céphalorachidien ; tel est le cas des maladies qui s'attaquent aux méninges ou aux centres nerveux, méningite cérébrospinale à méningocoques et tétanos notamment ; on élimine par ponction lombaire un volume convenable de liquide céphalorachidien et on le remplace par du sérum.

Selon les maladies, c'est telle catégorie d'anticorps ou telle autre qui dans la sérothérapie joue le rôle essentiel ; dans la diphtérie ou le tétanos, maladies essentiellement toxiques, c'est naturellement dans la qualité antitoxique que réside surtout le pouvoir protecteur du sérum ; toutefois les anticorps impressionnant les microbes eux-mêmes peuvent être efficaces, notamment grâce à la propriété des opsonines de faciliter la phagocytose. Aussi est-il recommandable d'injecter aux chevaux, en même temps que la toxine diphtérique, de petites quantités de corps microbiens. Dans les infections où il importe surtout de combattre la pullulation microbienne, l'utilité de pareils anticorps est évidente.

Hérédité de l'immunité acquise. — L'immunité acquise par la mère est susceptible de passer à la progéniture par l'intermédiaire du placenta, grâce à une diffusion dans le sang fœtal des anticorps maternels. Ainsi les nouveau-nés peuvent se montrer réfractaires à la vaccine si la mère a été vaccinée peu avant la grossesse ou au cours de celle-ci. La vaccination anticharbonneuse des brebis peut protéger les agneaux (Chauveau). Ehrlich, en étudiant l'immunisation contre les toxines végétales (ricine, abrine) ou contre le poison tétanique, a démontré cette transmission placentaire de l'antitoxine, et montré en outre que chez certaines espèces l'anticorps peut passer en quantité appréciable dans le colostrum et de là dans les humeurs des petits qui ingèrent ce liquide.

L'immunité d'origine placentaire, dite héréditaire, est donc une immunité passive. Il va sans dire que le père ne transmet aucunement l'immunité acquise.

C. — Immunisation mixte

Elle consiste dans l'emploi combiné, d'une part du sérum, d'autre part du germe pathogène, virulent ou atténué, ou des produits microbiens.

L'injection de toxine diphtérique additionnée d'une dose d'antitoxine qui en atténue beaucoup la nocivité sans l'abolir complètement, provoque l'élaboration d'antitoxine (Babès). Si l'on injecte sous la peau de bovidés, en des endroits différents mais simultanément, le virus de la peste bovine (sang défibriné d'animaux malades) et le sérum d'animaux récemment guéris (dont il est utile d'avoir fortifié l'immunité par des injections copieuses de sang virulent), on provoque une maladie bien caractérisée mais bénigne, dont la guérison confère une solide immunité active. Si l'on mélange tout d'abord le sérum et le virus, celui-ci, trop fortement atteint par les anticorps, ne se développe pas dans l'organisme, ne provoque pas de symptômes et corrélativement n'immunise pas. Dans d'autres cas, le mélange virus-immunsérum donne de bons résultats. Dans certains Instituts, le traitement antirabique est actuellement fondé sur cette donnée (mélange d'immunsérum et de virus fixe). L'immunisation mixte est appliquée encore à la prévention d'autres maladies (charbon, rouget du porc, fièvre aphteuse, etc.). On a recours parfois aussi (Besredka) aux microbes dits sensibilisés, c'est-à-dire qui, portés au contact de l'immunsérum approprié, ont absorbé des anticorps et sont ensuite débarrassés par lavage de l'excès de sérum ; ils sont mieux tolérés et souvent confèrent l'immunité plus aisément et plus promptement que les microbes normaux. On peut d'ailleurs tuer les microbes par chauffage avant de les soumettre à l'action du sérum.

D. — Caractères comparés des diverses immunités

L'immunité acquise offre des caractères très différents selon qu'elle est active ou passive. L'immunité active, résultant d'un travail dont l'apparition d'anticorps spécifiques est le fruit, ne s'établit que progressivement après un certain nombre de jours, variable selon la nature du vaccin et celle du germe contre lequel on cherche à protéger ; selon les maladies, la vaccination doit être plus ou moins intensive, la concentration d'anticorps produite plus ou moins élevée, pour que la prévention soit assurée. Comportant une éducation cellulaire, donc une modification organique, l'immunité active est bien plus durable que la passive. Celle-ci, très promptement conférée, disparaît en deux ou trois semaines tandis que s'éliminent peu à peu les anticorps administrés, car l'animal traité par le sérum n'est qu'un simple dépositaire bénéficiant d'un travail protecteur qu'il ne s'est pas accoutumé d'accomplir ; toutefois, l'immunité passive est sensiblement moins fugitive si l'organisme qui a reçu le sérum et celui qui la reçoit appartiennent à la même espèce.

Quant à l'immunité naturelle, l'étude de son mécanisme montre que les espèces animales résistantes à un microbe pathogène donné doivent cette supériorité au fait que leurs phagocytes combattent plus efficacement ce germe que ne le font les phagocytes d'espèces réceptives. Mais la comparaison des animaux primitivement réceptifs qui n'ont pas été vaccinés et

des animaux de même espèce auxquels on a conféré l'immunité acquise dénote que la supériorité de ceux-ci est due à un perfectionnement de l'activité humorale (anticorps). Il importe à vrai dire de remarquer, d'abord que l'immunité acquise n'est pas pure en ce sens qu'elle résulte de la superposition de propriétés défensives nouvelles à des facteurs de protection préexistants, phagocytes notamment, ensuite que la tâche de ceux-ci est grandement facilitée grâce à l'intervention des anticorps, de telle sorte que, bien que l'immunité des animaux vaccinés soit essentiellement de nature humorale en ce qu'elle a d'acquis, la phagocytose joue un rôle aussi manifeste et aussi nécessaire dans l'immunité acquise que dans l'immunité naturelle. Néanmoins, le fait que le mécanisme de la protection, d'une part chez l'animal doué de l'immunité naturelle, de l'autre chez l'animal primitivement réceptif mais qu'on a vacciné, n'est pas exactement le même, implique la notion que la vaccination ne sera pas nécessairement capable, quelle que soit l'infection en cause, de conférer aux espèces originellement sensibles des prérogatives identiques à celles dont jouissent les espèces naturellement réfractaires ; il est des infériorités naturelles, notamment au point de vue des qualités phagocytaires, auxquelles même les anticorps ne peuvent remédier. Ceci suggère la question de savoir pourquoi nos méthodes d'immunisation ne sont pas régulièrement souveraines quelle que soit l'infection.

E. — Obstacles a l'immunisation. Immunité partielle.

Même entre individus d'espèce identique, il existe indubitablement des différences dans l'aptitude à la vaccination, dont l'analyse est très délicate et dont la nature intime est encore très obscure. Tel individu infecté de bacilles de Koch guérit si promptement que des lésions cliniquement perceptibles ne se constituent pas ; tel autre évolue irrémédiablement vers les formes graves de la tuberculose. Or, quand il s'agit d'infections aiguës, l'issue fatale résulte souvent du fait que l'organisme n'a pas eu le temps d'acquérir l'immunité active, qu'un répit lui eût assurée ; dans le succès des vaccinations préventives contre les maladies à marche rapide, le temps représente donc un élément essentiel que ne comportent pas les maladies chroniques, telle la tuberculose, où ce n'est pas le temps qui fait défaut ; le sujet qui laisse se développer en lui une maladie chronique démontre par cela même qu'il est incapable de mettre à profit le temps dont il dispose, qu'il ne réagit pas avec une efficacité suffisante contre les germes et les produits microbiens dont il est imprégné, qu'il n'est donc que médiocrement vaccinable, tandis que d'autres individus eussent pu guérir et consolider leur résistance. En pareil cas l'administration de produits microbiens c'est-à-dire la vaccinothérapie n'a donc en principe que peu de chances de réussir, réserve faite du bénéfice que l'on peut espérer parfois d'une plus grande vivacité des réactions. Assurément, la tendance de certains germes à développer aisément des maladies chroniques est due en pre-

mière ligne à leur exceptionnelle résistance aux facteurs d'immunité. Mais le fait qu'une même maladie guérit chez tel individu tandis qu'elle passe à la chronicité chez tel autre révèle que celui-ci souffre d'une infériorité d'ordre anatomique, physiologique ou chimique, ayant pour effet de faciliter la croissance du microbe ou d'entraver la défense ; nous verrons cependant que même chez de tels sujets l'immunité acquise ne fait pas complètement défaut.

A priori, la sérothérapie ne semble pas devoir être efficace lorsqu'il s'agit de maladies que la vaccination ne réussit pas à prévenir, puisqu'elle se borne à procurer les anticorps qui sont le fruit de la vaccination. Mais d'autres raisons encore compromettent son succès, notamment la baisse de concentration que subissent, en se diluant dans les humeurs de l'organisme, les anticorps introduits en quantité forcément limitée ; on constate d'ailleurs qu'en règle générale, toutes choses égales d'ailleurs, les sérums protègent mieux lorsqu'on les mélange *in vitro* au virus ou à la toxine avant de les injecter que si on injecte simultanément, mais en des régions différentes, le sérum d'une part, le virus ou la toxine de l'autre, et qu'en outre il existe, en cas d'injection séparée, pour une même dose de virus ou de toxine, un rapport entre le poids de l'animal et le volume du sérum requis pour la protection. La sérothérapie est beaucoup moins efficace lorsqu'elle n'intervient qu'un certain temps après l'inoculation du virus ou de la toxine, surtout lorsqu'il s'agit de virus à développement rapide ou de toxines, telle la toxine tétanique, capables de se fixer promptement sur les cellules sensibles. Les anticorps injectés sous la peau ou dans le sang ne se répandent pas dans certaines humeurs, notamment l'humeur aqueuse et le liquide céphalorachidien, d'où l'indication, s'il faut protéger ce liquide, de l'injection intrarachidienne ; toutefois l'inflammation peut augmenter dans une réelle mesure la perméabilité méningée. Une circonstance défavorable est la diversité des espèces qui respectivement fournissent et reçoivent le sérum, surtout dans les cas où les injections de sérums devraient être répétées : nous rappellerons plus loin que l'organisme s'immunise contre le sérum étranger. Enfin l'immunité conférée par le sérum vis-à-vis d'un virus vivant sinon d'une toxine implique, quoique passive, la participation de facteurs de défense préexistants notamment des leucocytes. Il faut donc que ceux-ci soient suffisamment aptes à combattre le virus en question ; on s'explique de la sorte qu'un même sérum puisse ne pas protéger également les diverses espèces ; on peut même concevoir que l'animal fournisseur du sérum soit moins bien protégé par celui-ci qu'un animal d'espèce différente auquel on injecte ce liquide. Le bacille typhique n'est pas très virulent pour le cobaye ou le lapin, lesquels ne succombent que si la dose inoculée est forte et guérissent très promptement si la dose est inframortelle ; on conçoit dans ces conditions que chez ces animaux une influence telle que celle du sérum antityphique fasse, dans le sens de la guérison, pencher la balance plus aisément que chez l'homme. Le bacille typhique, foncièrement très virulent pour notre organisme, ne peut y être maîtrisé qu'à la faveur d'une concentration d'anti-

corps très élevée, bien supérieure à celle que l'injection d'un sérum d'espèce étrangère pourrait réaliser. Le sérum anticharbonneux préserve moins bien le cobaye, animal fort réceptif au charbon, que d'autres espèces.

Comme nous l'avons déjà dit, il suffit très souvent, pour surmonter une immunité naturelle cependant bien prononcée, d'élever notablement la dose inoculée de germes ; nous venons de citer l'exemple du bacille typhique injecté au lapin ou au cobaye. On peut aussi vaincre la résistance en choisissant une porte d'entrée spécialement propice, tel le testicule pour l'infection syphilitique du lapin, ou en faisant intervenir des facteurs favorisants, traumatismes, corps étrangers, microbes associés, froid, débilitation, etc. En somme, l'immunité naturelle n'est souvent que purement relative. Mais la notion d'immunité partielle ou relative est spécialement intéressante lorsqu'il s'agit d'immunité acquise. On peut imaginer qu'un organisme infecté ne parvienne pas à guérir mais se défende cependant avec une vigueur suffisante pour modifier l'évolution du mal en entravant dans une certaine mesure l'envahissement microbien. C'est précisément ce qu'on constate dans la plupart des maladies chroniques, telles la tuberculose, la syphilis, la gonococcie, etc. L'évolution morbide se transforme dans le sens d'une pullulation moindre du virus ou d'une tendance plus marquée à la localisation. A cet égard le phénomène de Koch est suggestif : lorsqu'on inocule des bacilles tuberculeux sous la peau d'un cobaye déjà tuberculisé, on observe une réaction locale rapide qui aboutit à la production d'un abcès et à l'élimination des microbes ; bientôt après la cicatrisation s'effectue. Contrairement à ce qu'on constate lorsqu'on pratique la même inoculation chez un cobaye neuf, il ne se forme pas d'ulcère tuberculeux permanent, et les ganglions voisins restent indemnes. L'injection intraveineuse de bacilles tuberculeux virulents, qui dissémine les germes dans tous les organes, crée chez la bête bovine normale une tuberculose généralisée. Traitée de même, la bête bovine déjà atteinte de tuberculose spontanée chronique résiste beaucoup mieux (Calmette et Guérin). C'est pour des raisons analogues que les tuberculeux pulmonaires ne contractent pas plus souvent les autres manifestations bacillaires, l'entérite tuberculeuse, le lupus, etc., et ne succombent qu'assez rarement à la tuberculose généralisée. L'inaptitude des syphilitiques encore en puissance d'infection à contracter un nouveau chancre lors des contaminations ultérieures, rappelle beaucoup (Detre) le phénomène de Koch : le terrain est modifié, et il est remarquable que ces cas d'immunité partielle s'observent surtout dans les maladies qui donnent lieu aux manifestations allergiques trahissant la susceptibilité aux produits microbiens. Chez les sujets tuberculeux sensibles à la tuberculine, la vivacité des réactions tend à constituer des accumulations cellulaires autour des points où le produit microbien se forme, ainsi que l'atteste par exemple l'apparition d'une papule dans la cutiréaction. Une allergie analogue intervient vraisemblablement dans la constitution des gommes syphilitiques où la réaction est

considérable par rapport au petit nombre des spirochètes. Susceptible d'être interprétée ainsi dans le sens d'une réaction défensive, l'allergie offre cependant cet inconvénient grave d'aboutir à une production excessive de tissus pathologiques qui, si le microbe parvient à résister et engendre des produits nécrosants, deviennent finalement le siège de lésions étendues, de sorte qu'en somme l'organisme témoigne plutôt alors d'intolérance ou d'hypersensibilité que d'une résistance accrue. Si le microbe cède plus facilement, la réaction plus prompte et plus vive est bientôt suivie de guérison, et c'est alors vraiment l'immunité qui apparaît. Par exemple, si l'on insère à la peau d'un sujet autrefois vacciné et qui possède encore quelques vestiges d'immunité, la vaccine jennérienne, la réaction inflammatoire est allergique en ce sens qu'elle apparaît plus vite que chez un sujet neuf ; mais le processus est bientôt enrayé, on n'obtient qu'une papule au lieu d'une pustule, et la guérison est très prompte (von Pirquet).

F. — Protéinothérapie.

La vaccination est en principe spécifique, puisque les anticorps le sont. Mais en même temps qu'ils sollicitent l'élaboration d'anticorps différents, des vaccins différents provoquent, quelle que soit leur nature, des réactions fort analogues, phénomènes vasomoteurs, inflammation, fièvre, proliférations cellulaires telles qu'hyperleucocytose, libération probable de principes actifs cellulaires, parfois aussi phénomènes anaphylactiques en rapport sans doute eux-mêmes avec les perturbations précédentes ; certaines de ces manifestations étant susceptibles d'être utiles, on conçoit qu'un vaccin déterminé puisse protéger dans une certaine mesure et tout au moins pendant une courte période, contre un microbe étranger à sa composition, et même que des matières albuminoïdes quelconques capables de provoquer des processus réactionnels puissent parfois se montrer utiles. C'est la protéinothérapie non spécifique, qui compte à son actif certains succès et qui utilise par exemple du lait, des microbes tués, de la peptone ou divers colloïdes injectés dans les veines, etc. On peut citer aussi, dans le même ordre d'idées, la pyrétothérapie, qui vise à provoquer la fièvre et qui dans le cas de la paralysie générale traitée par l'inoculation du parasite paludique (tierce bénigne) semble agir favorablement.

Il est même fort probable que souvent les bons effets que donne l'emploi de vaccins administrés à titre curatif sont dus non pas à leur spécificité même, mais simplement au fait que l'organisme reçoit dans ces conditions des protéines étrangères. Il s'agit de protéinothérapie et non de vaccinothérapie spécifique. Tel semble bien être le cas pour ce qui concerne par exemple le traitement de la fièvre typhoïde ou de la gonococcie par les vaccins spécifiques, des bronchites chroniques par des cultures tuées obtenues par ensemencement des crachats, etc.

Dans un ordre d'idées fort semblable, divers auteurs ont trouvé que l'injection de produits microbiens quelconques tend à relever, d'une façon

appréciable mais seulement pour quelques jours, le niveau de la résistance vis-à-vis de germes très divers. Cette influence protectrice n'a donc aucun caractère de spécificité. Il est probable qu'elle est en rapport avec une augmentation du nombre des leucocytes.

CARACTÈRES DE L'IMMUNITÉ TOTALE

Ayant dans les pages précédentes énuméré brièvement les diverses formes de l'immunité, procédé à l'étude sommaire de leur mécanisme et à leur comparaison, nous pouvons maintenant rechercher comment les divers facteurs de résistance se combinent et sous quels aspects l'immunité totale dont un organisme donné jouit est susceptible de se présenter.

Rôle des divers facteurs. — Longtemps et irréductiblement opposées l'une à l'autre, les deux théories explicatives de l'immunité, la théorie humorale et la théorie phagocytaire, se concilient finalement par l'opportune distinction entre saprophytes et pathogènes et surtout par la mise en évidence du pouvoir opsonique des humeurs. Chez l'animal neuf, de nombreuses espèces saprophytes sont sensibles au pouvoir antiseptique des humeurs, tandis qu'en général les pathogènes parviennent à franchir cette barrière et ne peuvent être réduits à l'impuissance que grâce à la phagocytose. Mais celle-ci, surtout chez les animaux vaccinés, doit beaucoup aux humeurs, dont l'influence opsonique, déjà fort appréciable souvent chez l'animal normal, s'exalte remarquablement dans l'immunité acquise en devenant aussi plus spécifique. Caractérisée par un perfectionnement des propriétés humorales, l'immunité des animaux vaccinés comporte, nous avons insisté sur ce point, la participation des facteurs préexistants, notamment des phagocytes et aussi de certaines substances humorales telle l'alexine ou complément. Mais même si on la considère uniquement dans ce qu'elle a d'acquis, le problème se pose encore de savoir si cette immunité s'explique entièrement par l'apparition des anticorps. En somme, ceci revient à se demander si l'immunité acquise par un organisme donné est transmissible au moins pour une grande part à un sujet neuf de même espèce, supposé bien identique au précédent. Sous certaines réserves toutefois, on peut répondre affirmativement à la question ainsi posée. Dans une foule d'exemples d'immunité acquise, on décèle d'efficaces anticorps qui, injectés à un animal neuf, se montrent préventifs. Bien entendu, on ne peut escompter que dans tous les cas un faible volume de sérum suffira à la préservation ; il faut naturellement tenir compte de ce que, chez l'animal vacciné, la masse entière des humeurs est active ; par conséquent, pour être correcte, l'expérience de transmission exigerait que la totalité des humeurs de l'animal neuf fût remplacée par la totalité des humeurs de l'animal vacciné.

Il est néanmoins des facteurs d'immunité acquise qui ne sont pas transmissibles. On peut donner à un animal neuf les anticorps d'un vacciné, mais non le pouvoir, que les cellules de celui-ci possèdent, d'en former une nouvelle quantité, de même qu'on ne peut transmettre des changements d'ordre histologique tels que l'hyperleucocytose. Fait important, les facteurs d'allergie qui commandent la sensibilité à la tuberculine ne se confèrent pas davantage par l'injection de sérum, et nous avons vu plus haut que très probablement l'allergie intervient dans l'immunité relative dont les maladies chroniques offrent des exemples.

Immunité locale. — Nous avons implicitement admis jusqu'ici que l'immunité, dépendant de facteurs cellulaires ou humoraux répandus un peu partout, est une qualité de l'organisme qui vraiment y est très disséminée, sous cette réserve toutefois que certaines humeurs (liquide céphalorachidien, humeur aqueuse), sont pauvres en anticorps comme en cellules, mais que certaines sécrétions, telles les larmes, se distinguent d'autre part par un pouvoir lytique très prononcé, tout au moins à l'égard des saprophytes. Nous abordons ainsi la question de savoir dans quelle mesure on peut concevoir l'existence d'une immunité purement locale, qu'il s'agisse d'immunité naturelle ou d'immunité acquise ; nous nous attacherons surtout aux microbes pathogènes.

Le fait que pour diverses infections certaines portes d'entrée sont plus propices que d'autres comporte déjà la notion de certaines immunités locales plus ou moins accusées. Il est des régions qui se défendent mieux que d'autres, et leur nature peut dépendre de celle du microbe ; ainsi, chez le cobaye, l'injection du vibrion cholérique est plus dangereuse dans le péritoine que sous la peau, tandis que c'est le contraire pour le bacille du charbon (sauf s'il est très virulent, auquel cas la différence tend à s'effacer). Ces différences dans l'appropriation de telle région à tel microbe tiennent évidemment au mode de répartition des facteurs de défense auxquels les agents pathogènes sont respectivement le plus sensibles ; l'étude détaillée de cette répartition nous entraînerait trop loin ; signalons cependant, à titre d'exemple, que l'exsudat péritonéal du cobaye contient un principe nettement germicide pour les bacilles du charbon que le séjour sur les milieux artificiels a sensiblement atténués, et qu'une telle influence ne se manifeste pas si le microbe est introduit sous la peau, où l'exsudation (qui d'ailleurs est moins riche en ce principe que la sérosité péritonéale) s'opère assez lentement pour que le microbe ait le temps de s'adapter.

On conçoit d'autre part que si l'on parvient à déterminer, dans une région donnée, l'afflux de certains facteurs de défense, cette région se montrera plus résistante que normalement. Par exemple, l'inoculation de bouillon dans le péritoine a pour effet d'élever considérablement et promptement la teneur de l'exsudat péritonéal en leucocytes actifs, et l'on constate corrélativement que quelques heures plus tard un péritoine ainsi préparé tolère aisément une dose de microbes mortelle pour un

sujet neuf (Issaeff, Bordet). L'injection de bouillon sous la peau ou dans le derme préserve semblablement contre l'injection de microbes au même endroit (Gratia). A vrai dire, il s'agit plutôt ici d'une localisation des facteurs généraux d'immunité, c'est-à-dire de leur mobilisation vers un point déterminé, que d'une immunité locale véritable.

Nous avons signalé plus haut que les centres de production des anticorps semblent être très disséminés dans l'organisme, que certains d'entre eux peuvent être spécialement sollicités en raison de la proximité de la région où l'antigène existe, mais que les anticorps se diffusent promptement, de sorte que même en pareil cas il ne saurait être question d'une immunité locale. Cependant, l'hypothèse d'une immunité acquise à caractère local a été soulevée ; on a émis l'idée que, vis-à-vis de certains germes, certains tissus ou organes sont aptes à s'immuniser en quelque sorte pour leur propre compte, tout en assumant par le fait même la mission de protéger, grâce à leur propre vaccination, l'ensemble de l'organisme. Et les tissus dont il s'agit en pareil cas sont précisément, d'après l'hypothèse formulée, ceux qui avant la vaccination se montraient les plus réceptifs. Par exemple, le bacille dysentérique trouve dans le tissu intestinal un siège d'élection ; les autres régions de l'organisme ne sont pas accessibles à sa pullulation ; c'est donc l'intestin qu'il faut rendre réfractaire, et quand cet organe a pu s'immuniser, l'organisme entier est *ipso facto* défendu, puisque le point faible a été renforcé.

Constatons tout d'abord qu'on n'a jamais démontré irréfutablement la possibilité d'une solide immunité acquise sans apparition d'anticorps, c'est-à-dire sans immunité générale. Il importe d'autre part d'éviter tout malentendu. Il est des germes qui sont très vite tués ou tout au moins ne peuvent se développer abondamment lorsqu'on les inocule dans certaines régions peu propices. Dans de telles conditions l'organisme risque de n'être pas assez impressionné et corrélativement de ne point se vacciner. Le même microbe, introduit en un point mieux approprié, se développera mieux et incitera davantage la réaction protectrice. Si dans de semblables cas l'on peut dire que la région vulnérable intervient dans la vaccination, ce n'est évidemment pas en raison d'aptitudes propres et spécialement prononcées à l'immunisation. Bien au contraire, c'est parce que sa réceptivité permet l'attaque qui sollicite une défense plus vigoureuse. Par exemple, le charbon atténué, introduit en faible dose dans le péritoine du cobaye, ne s'y développe pas ; il prospère beaucoup mieux sous la peau ou dans le derme ; par conséquent l'inoculation à la peau représente une intervention vaccinante sensiblement plus énergique. Mais il serait paradoxal de conclure qu'à proprement parler c'est la peau qui s'immunise ; au surplus, on ne constate pas que la peau acquière l'immunité sans que celle-ci s'installe également ailleurs. L'inoculation intraveineuse de virus aphteux ne confère d'immunité solide que si elle donne lieu à la production d'aphtes, c'est-à-dire au dépôt du virus dans la

région spécialement réceptive où il peut provoquer la maladie et corrélativement déclancher le processus d'immunisation (Vallée).

Il convient cependant d'énoncer à ce propos une remarque. Il est fréquent qu'on soit atteint de furoncles successifs ; la cicatrisation des premiers n'empêche pas l'apparition des autres ; il y a, semble-t-il, guérison locale, c'est-à-dire immunisation locale, sans immunité générale. Ce n'est là toutefois qu'une apparence. En réalité, la guérison est due à l'intervention des facteurs généraux d'immunité, mais elle exige qu'ils s'accumulent et se concentrent au point où le microbe végète. Les leucocytes ne viennent à bout des staphylocoques que s'ils affluent en nombre très élevé, de façon à mieux résister aux poisons que ces microbes sécrètent et à les imprégner mieux de leurs principes bactéricides. Assurément, d'autres facteurs d'immunité, anticorps et notamment opsonines, distribués dans l'organisme entier, interviennent aussi fort utilement pour mettre le porteur de furoncles à l'abri de l'infection staphylococcique généralisée, mais la destruction des microbes au point où ils ont pénétré n'est assurée qu'à la faveur d'une mobilisation leucocytaire très active, la guérison comportant inévitablement de la sorte l'apparition d'une lésion inflammatoire. On peut semblablement concevoir qu'une lésion syphilitique puisse guérir sans que l'organisme soit à l'abri de nouveaux accidents.

L'ensemble de ces considérations montre que la conception d'une immunité locale dans le sens propre du mot n'est pas fondée. Assurément, il n'est pas douteux que diverses modifications, par exemple des changements anatomiques, soient susceptibles de protéger spécialement une région déterminée. Telle est la formation de cloisons fibreuses que le tissu conjonctif parvient souvent à constituer autour des foyers tuberculeux ; le mal est ainsi circonscrit. Mais il s'agit d'un élément de protection qui, si utile qu'il soit, n'est en somme qu'un facteur adjuvant. Très utiles également sont les processus de bourgeonnement et de cicatrisation qui permettent aux tissus de redevenir normaux après qu'un abcès en se vidant a éliminé au dehors les microbes qu'il renfermait. Ce sont là des facteurs complémentaires. En somme, le travail intellectuel qui nous permet de mieux connaître les infections et de mieux les combattre représente lui aussi une force protectrice.

SIGNIFICATION GÉNÉRALE DES PHÉNOMÈNES D'IMMUNITÉ

Au point de vue de la biologie générale, la science de l'immunité est fertile en enseignements. Nous reviendrons plus loin sur cette notion, solidement établie par les travaux de Metchnikoff, que l'englobement des microbes par les phagocytes n'est qu'une heureuse appropriation, à la lutte contre les agents infectieux, d'une fonction physiologique primordiale, de haute et générale signification, la digestion intracellulaire. Sem-

blablement, on pourrait obtenir des anticorps spécifiques même si les virus n'existaient pas. Déjà chez l'animal neuf existent des anticorps dits normaux, en général beaucoup moins puissants que les anticorps engendrés par la vaccination, mais qui leur ressemblent nettement et dont la raison d'être physiologique n'est pas encore définie. D'autre part, la découverte des sérums hémolytiques spécifiques (Bordet) a fait voir que l'organisme se comporte vis-à-vis des cellules animales de provenance étrangère exactement comme à l'égard des microbes, c'est-à-dire que l'injection de telles cellules provoque l'apparition d'anticorps spécifiques correspondant fidèlement à ceux qui impressionnent les microbes et agissant de la même façon. Comme l'injection de globules rouges, celle de protéiques amorphes, pourvu qu'ils proviennent aussi d'espèces différentes, fait apparaître des anticorps. C'est ainsi qu'on obtient (Tchistovitch, Bordet), des précipitines actives sur des sérums étrangers, sur le lait, sur le blanc d'œuf, etc.

Notion chimique de l'espèce. — Or, le fait que ces anticorps sont spécifiques met en relief une spécificité corrélative très importante, celle de la constitution chimique des divers animaux; on peut procéder de la sorte au sérodiagnostic des espèces animales, et les étudier au point de vue de leurs affinités d'ordre chimique en tenant compte de la classification zoologique. Le fait que les espèces animales se distinguent chimiquement rend compte de leur autonomie, de la difficulté de les croiser lorsqu'elles sont quelque peu éloignées, de l'insuccès des greffes de tissus empruntés à une espèce donnée et transplantés sur une espèce différente, de la nécessité, au cours de la digestion, de désintégrer profondément les aliments de nature protéique qui portent le cachet spécifique. Il permet de comprendre aussi l'inégale réceptivité des diverses espèces vis-à-vis d'un même germe.

Immunité chez les Invertébrés. — L'aptitude à répondre à l'injection d'antigènes par l'élaboration d'anticorps spécifiques est particulièrement développée chez les Vertébrés, mais Cantacuzène, Paillot, Metalnikoff, en ont fait connaître d'incontestables exemples chez plusieurs Invertébrés, tels certaines Chenilles, les Courtilières, les Maia, les Eupagures, les Siponcles, etc. Noguchi a pu obtenir des hémolysines par vaccination des Siponcles contre le sang de Vertébrés. On n'obtient guère que des résultats négatifs chez les Mollusques, les Annélides, les Cœlentérés, les Echinodermes. Il semble que ce soient les Arthropodes qui produisent le plus aisément des anticorps. On trouve aussi, chez beaucoup d'espèces, à l'état normal, des principes qui ressemblent nettement par leurs propriétés aux anticorps normaux des Vertébrés. Il existe chez certains animaux des éléments très particuliers qui jouent un rôle fort important dans la défense contre les particules étrangères; à cet égard, les urnes des Siponcles offrent beaucoup d'intérêt; par les battements de leurs cils, elles séparent, des éléments cellulaires normaux flottant dans la cavité géné-

rale, les particules introduites (telles que globules rouges étrangers) qu'elles agglomèrent en paquets ; ceux-ci sont ensuite attaqués par les amibocytes ; ce phénomène a été très étudié par Cantacuzène.

*
* *

Après ce rapide coup d'œil sur l'Immunité considérée dans ses traits essentiels, nous avons maintenant à envisager d'un peu plus près les fonctions protectrices principales. Pour la clarté de l'exposé, on distingue d'habitude les facteurs cellulaires et les facteurs humoraux. Cela va sans dire, il n'est point dans les humeurs de principe actif qui n'ait été élaboré par les cellules. Mais ces principes produisent leurs effets sans que la présence actuelle de cellules soit nécessaire ; à ce point de vue la distinction est donc fondée.

II

L'IMMUNITÉ CELLULAIRE

Metchnikoff a poursuivi, dans toute la série des êtres vivants, le phénomène de la digestion intracellulaire. Au bas de l'échelle, la capture des particules étrangères par le jeu des mouvements protoplasmiques amiboïdes et leur digestion au sein du cytoplasme représentent le seul procédé grâce auquel l'être vivant s'alimente. Chez les êtres plus élevés, la digestion cessant d'être intracellulaire s'effectue dans la cavité d'un tube digestif pourvu de glandes annexes; mais divers éléments mésodermiques conservent la propriété phagocytaire, notamment les leucocytes.

Digestion intracellulaire, résorption, inflammation. — Les plasmodes des myxomycètes, masses protoplasmiques parsemées de noyaux et dépourvues de membranes, qui résultent de la fusion des zoospores, émettent des prolongements amiboïdes qui entourent les particules nutritives telles que flagellés, infusoires, algues, et qui se rétractant les ramènent au sein du protoplasme ; ces proies sont digérées dans des vacuoles grâce à des ferments protéolytiques capables de dissoudre par exemple le blanc d'œuf coagulé. Les phénomènes sont analogues chez les amibes. Opérant sur des cultures pures d'amibes nourries de bactéries tuées, Mouton a pu extraire des ferments qui liquéfient la gélatine et la fibrine ; les extraits manifestent un pouvoir agglutinant sur des suspensions de divers microbes, qu'ils clarifient ensuite. Chez les éponges, un épithélium amiboïde revêt les canaux où l'eau est admise et s'empare semblable-

ment des particules étrangères ; des cellules mésodermiques jouissent de propriétés analogues. Chez les actinies, la cavité gastrovasculaire est munie de filaments mésentériques qui, tapissés d'un épithélium amiboïde, dissèquent la proie et produisent (Mesnil) des ferments très actifs. Chez les planaires, vers plats suceurs de sang, la paroi du tube digestif est revêtue de cellules amiboïdes qui s'emparent des globules ingérés et les digèrent.

On pourrait multiplier ces exemples d'englobement assurant l'alimentation. De plus, la phagocytose peut s'exercer aussi vis-à-vis d'éléments appartenant à l'organisme mais qui doivent disparaître : il s'agit alors de phagocytose de résorption. Elle intervient au cours des métamorphoses, par exemple dans l'histolyse larvaire des insectes, dans la disparition de la queue des têtards ; chez ceux-ci, on constate que des cellules amiboïdes s'insinuent entre les fibres striées, les attaquent et en ingèrent des fragments. Divers processus physiologiques comportent de la phagocytose ; l'œuf s'attaque à l'épithélium utérin, dont on retrouve des débris englobés par les cellules de l'embryon. Dans la moelle osseuse, dans la rate, on découvre, dans le protoplasme de cellules phagocytaires, des débris nucléaires, des globules rouges altérés. L'intervention des phagocytes est très importante pour la résorption des épanchements hémorragiques, des tissus contusionnés, etc.

C'est par l'afflux de cellules mobiles amiboïdes que, très généralement, l'organisme, qu'il soit ou non pourvu d'un système vasculaire clos, répond à l'introduction de corps étrangers ; c'est ce qu'on voit par exemple chez les Méduses, lorsque dans le tissu gélatineux et translucide de la cloche on fait pénétrer une écharde ; bientôt celle-ci s'entoure d'une opacité blanche due à des cellules amiboïdes mésodermiques très nombreuses qui se rassemblent au point lésé.

Les phénomènes consécutifs à l'introduction de microbes nous intéressent surtout. Ils ont fait l'objet d'expériences innombrables qui régulièrement ont mis en évidence le rôle des phagocytes. Chez les daphnies, les spores munies de pointes d'un champignon inférieur (*monospora bicuspidata*), s'introduisent parfois avec la nourriture et pénètrent dans la paroi du tube digestif. Elles provoquent alors l'afflux de cellules mobiles qui réussissent parfois à les englober toutes et à les détruire ; si le nombre des spores est trop élevé, quelques-unes germent, donnent des formes végétatives qui provoquent une infection mortelle (Metchnikoff). La guérison est en rapport avec l'activité de la phagocytose. C'est à la même conclusion qu'on aboutit lorsqu'on étudie, chez les animaux les plus divers, la réaction que déclanche l'inoculation de cultures microbiennes ; rappelons par exemple les recherches de Metchnikoff sur l'immunité des escargots, des larves de scarabée, vis-à-vis du microbe du charbon, celle de la grenouille vis-à-vis du vibrion cholérique, etc. ; des microbes mobiles, tel le vibrion, peuvent se retrouver emprisonnés dans des vacuoles du protoplasme leucocytaire et animés encore de mouvements, ce qui, soit dit en passant, démontre que les phagocytes peuvent englober des

microbes vivants. Si l'on extrait par ponction de tels leucocytes contenant des vibrions et si on les transporte à l'étuve, on constate souvent que placées de la sorte dans des conditions défavorables, ces cellules ne s'opposent plus à la multiplication microbienne ; bientôt les vibrions devenus très nombreux les remplissent en les désagrégeant. Expérience capitale car elle met en lumière le parallélisme entre l'immunité et l'activité des phagocytes, les lapins injectés sous la peau de charbon virulent n'offrent au point d'inoculation qu'un œdème gélatineux pauvre en cellules et succombent, tandis que ceux qui reçoivent le charbon atténué (vaccin pastorien) se défendent énergiquement grâce à l'afflux d'un nombre énorme de leucocytes ; bientôt la guérison s'effectue à la faveur de l'englobement généralisé des germes.

Le système phagocytaire.

Invertébrés. — Chez beaucoup d'invertébrés, l'appareil phagocytaire comprend des phagocytes mobiles et libres, disséminés dans le sang ou les lacunes sanguines des organes phagocytaires ; des cellules endothéliales spécialement aptes à la phagocytose, faisant partie du revêtement de la cavité générale ou de ses dépendances, et qui peuvent former des syncytia phagocytaires ; enfin des amas de cellules constituant les organes phagocytaires, lesquels baignent dans les liquides en circulation et sont creusés de cavités ou de canaux où ces liquides viennent s'épurer des particules en suspension ; ces organes ont été bien étudiés notamment par Kowalewski, Cuénot et Bruntz chez les Vers, les Arthropodes, etc. Chez les Crustacés décapodes, le tissu lacunaire des lamelles branchiales contient d'importants éléments phagocytaires qui arrêtent les bactéries ou hématies étrangères injectées dans le sang. On ne trouve pas chez les Invertébrés de polynucléaires, mais les amibocytes hyalins de leur sang sont des phagocytes très actifs. Lorsqu'un traumatisme crée une voie d'infection, des amas d'amibocytes se constituent au point lésé et y restent jusqu'à ce que la blessure se soit cicatrisée. On trouve souvent que les cellules phagocytaires semblent libérer un principe agglutinant qui agglomère les particules et favorise leur englobement. La digestion d'éléments étrangers quelconques à l'intérieur des cellules ou des plasmodes phagocytaires aboutit fréquemment à l'apparition d'une matière amorphe brunâtre ; cette pigmentation résulte de phénomènes d'oxydation.

Vertébrés. — Chez les vertébrés, parmi les cellules sanguines, les phagocytes les plus actifs sont comme on sait les leucocytes à noyau découpé dits polynucléaires ; les grands mononucléaires, beaucoup moins nombreux, ont également des aptitudes phagocytaires qui manquent aux lymphocytes, dont le cytoplasme est très peu abondant ; les éosinophiles, déjà bourrés de granulations, n'englobent que difficilement les corps étrangers. Un bon procédé d'étude des exsudats inflammatoires consiste dans l'injec

tion intrapéritonéale, chez le cobaye ou le lapin, de quelques centimètres cubes de bouillon ou de cultures microbiennes stérilisées, de préférence peu toxiques. On détermine ainsi une légère inflammation aseptique comportant l'afflux abondant de leucocytes qui durant les premières heures sont en grande majorité des polynucléaires. Plus tard apparaissent, de plus en plus nombreux, des mononucléaires venant du sang, et surtout des macrophages, grandes cellules d'origine endothéliale ou provenant (clasmatocytes) de l'évolution des lymphocytes disséminés à l'état normal dans le tissu conjonctif. Ces macrophages, à noyau unique vésiculeux, à cytoplasme légèrement basophile, englobent très fréquemment des cellules avariées et notamment des polynucléaires qu'ils digèrent peu à peu, mais ils se comportent aussi comme des phagocytes très actifs à l'égard des microbes. A vrai dire, il arrive souvent, lorsqu'on injecte des microbes, qu'ils soient tous englobés par des polynucléaires, ceux-ci se présentant les premiers. Les polynucléaires sont surtout abondants dans les inflammations aiguës, les infections chroniques comportant plutôt l'intervention des cellules mononucléées, d'où la possibilité d'un cytodiagnostic par détermination du type de cellules baignant dans les exsudats, sérosités ou épanchements. Même à l'état normal, des phagocytes mobiles se rencontrent disséminés dans de nombreuses régions, notamment dans les parois du tube digestif. On trouve dans le mucus bronchique et les alvéoles pulmonaires des macrophages qui s'emparent des particules de suie introduites par la respiration ; ces cellules peuvent englober aussi des microbes, des globules rouges, etc.

De nombreuses cellules fixes sont douées d'aptitudes phagocytaires ; il faut citer surtout les cellules endothéliales, notamment celles qui tapissent les capillaires du foie, de la rate et de la moelle osseuse, les phagocytes mononucléaires de la pulpe splénique, des ganglions lymphatiques, les myéloplaxes de la moelle osseuse, et les cellules conjonctives jeunes.

La phagocytose

Les leucocytes perçoivent le contact des corps solides ou demi-solides et c'est cette sensibilité qui sollicite leurs mouvements protoplasmiques et les incite à pousser leurs prolongements. Un autre mode de sensibilité qui intervient à titre essentiel dans l'immunité est leur chimiotaxisme ; les leucocytes sont attirés par les produits microbiens, ainsi que l'atteste l'expérience consistant à introduire des cultures en bouillon stérilisées dans des tubes capillaires que l'on ferme à une extrémité et que l'on insère dans la cavité péritonéale ou sous la peau ; bientôt les leucocytes, spécialement les polynucléaires, pénètrent dans l'orifice des tubes et y constituent un manchon blanc compact (Massart et C. Bordet) : il est des microbes très virulents dont les sécrétions ne produisent pas cet effet et semblent au contraire exercer sur les leucocytes une influence répulsive (chimiotaxisme négatif). Les sucs tissulaires obtenus par broyage d'organes attirent aussi

les leucocytes. Le chimiotaxisme à l'égard des produits microbiens a pour effet de guider les leucocytes vers les points où ces produits sont le plus concentrés ; on conçoit ainsi que les leucocytes du sang puissent s'abstenir d'affluer vers le foyer infecté si le sang lui-même contient de tels produits en quantité appréciable, et que des concurrences puissent s'établir, pour ce qui concerne l'appel des leucocytes, entre plusieurs foyers de pullulation microbienne ; l'expérience vérifie ces prévisions. Les leucocytes peuvent englober des particules très différentes, poudres inertes (carmin, charbon, etc.), gouttelettes de liquides insolubles en suspension, précipités chimiques, cellules étrangères (globules rouges, spermatozoïdes, etc.), microbes vivants ou morts, spores microbiennes. On obtient de belles préparations en inoculant de tels éléments dans un péritoine préparé la veille par une injection de bouillon, et en ponctionnant ensuite l'exsudat à divers intervalles. La phagocytose s'opère souvent avec une promptitude surprenante ; elle réalise un nettoyage de la cavité péritonéale qui d'autre part est facilité souvent par les propriétés de l'exsudat ; la mucine que celui-ci contient agglutine vivement par exemple beaucoup de précipités minéraux tel le sulfate de baryte, et ces amas s'accumulent dans les replis du grand épiploon ; d'autres exsudats, tel le mucus nasal, condensent également les poussières en paquets.

Les leucocytes peuvent aussi absorber des couleurs et différents poisons. Besredka a étudié notamment l'absorption de composés arsenicaux.

Introduits dans la circulation, les microbes peu virulents s'accolent rapidement, soit aux leucocytes qui les englobent, soit aux plaquettes qui comme on sait s'agglomèrent dès que l'équilibre colloïdal du plasma est troublé. Ainsi se constituent des amas, formés de leucocytes, de plaquettes et de microbes, qui vont se déposer dans les organes internes et notamment dans les capillaires du poumon, du foie, de la rate. Dans ces phénomènes d'adhésion interviennent les propriétés opsoniques du liquide sanguin. Il résulte de ces faits que le sang se débarrasse promptement des particules qu'on y injecte, et que corrélativement sa teneur en leucocytes et en plaquettes peut s'abaisser très fortement ; l'hypoleucocytose ainsi observée porte surtout sur les polynucléaires qui sont précisément les phagocytes les plus nombreux et les plus actifs. Au bout de quelque temps l'équilibre se rétablit par néoformation leucocytaire et sans doute aussi par retour dans la circulation d'au moins une certaine proportion des leucocytes qui s'étaient arrêtés dans les organes ; on constate souvent dans la suite de l'hyperleucocytose prononcée.

Beaucoup de microbes présentent promptement des altérations manifestes lorsqu'ils ont été englobés dans le protoplasme leucocytaire. On observe notamment une modification de la colorabilité consistant en ce que, de basophiles ils deviennent acidophiles ; ils acquièrent l'affinité pour l'éosine ; d'autre part, une modification de forme très fréquente est la transformation des bâtonnets en globules (Metchnikoff, Bordet), due à un principe que Gengou a pu extraire en traitant les exsudats par des

acides très dilués, et qui, contrairement à l'alexine du sérum (laquelle transforme également certains microbes en granules arrondis) résiste au chauffage à 56°. On sait que les leucocytes sont très riches en ferments variés. Leber, Achalme ont vu que les exsudats leucocytaires peuvent digérer la fibrine, la caséine, la gélatine, l'albumine coagulée. Ces actions protéolytiques interviennent sûrement dans la résorption de l'exsudat fibrineux de la pneumonie, dans le creusement des cavités qu'occupent les collections purulentes, etc. ; il s'agit de ferments analogues à la trypsine, conduisant à l'apparition d'acides aminés. D'après Opie, le ferment des mononucléaires agit de préférence en milieu légèrement acide, celui des polynucléaires en milieu alcalin. Déposés sur la surface de sérum coagulé par la chaleur, les exsudats leucocytaires de certains animaux, notamment de l'homme et du chien, y creusent une cupule de liquéfaction. L'influence protéolytique des leucocytes est souvent contrebalancée par l'antitrypsine du sérum. On trouve encore dans les leucocytes d'autres ferments intéressant surtout le physiologiste, ferments lipolytique, glycolytique, oxydases, catalase.

Valeur de l'intervention phagocytaire.

L'importance de la phagocytose comme facteur d'immunité est attestée par une série de données qu'il convient de récapituler brièvement. D'abord, sauf s'il s'agit de saprophytes, les propriétés bactéricides des humeurs ne suffisent pas à rendre compte du pouvoir dont l'organisme témoigne de faire disparaître des quantités considérables de bactéries ; les exsudats leucocytaires au contraire peuvent, grâce à la digestion intracellulaire, anéantir souvent un nombre de germes extrêmement élevé. Les inégalités de résistance de diverses espèces animales vis-à-vis d'un germe donné sont fidèlement en rapport avec la façon dont les phagocytes de ces animaux s'acquittent de leur tâche. Par exemple, le cobaye est plus résistant au streptocoque virulent que le lapin ; or, ses phagocytes englobent ce germe plus activement. De même, chez une même espèce, la phagocytose est plus énergique si l'animal est devenu plus résistant grâce à la vaccination. D'une façon générale, les germes pathogènes sont moins dangereux si on les introduit dans une région riche en phagocytes (telle la cavité péritonéale préparée par le bouillon) qu'en un point où ces cellules sont rares. La vaccination par microbes atténués ou tués renforce l'appareil phagocytaire en développant l'hyperleucocytose grâce à la suractivité de la moelle osseuse, de la rate, des ganglions. Ce phénomène peut être déjà très manifeste au cours d'une infection, surtout s'il s'agit de germes de suppuration vis-à-vis desquels les phagocytes et les organes formateurs réagissent vivement ; c'est le cas par exemple dans l'appendicite, dans d'autres maladies encore telle la pneumonie. Toute influence susceptible d'entraver la phagocytose favorise l'infection et assombrit le pronostic ; créant une diversion, les microbes associés ou les poudres inertes qui se

laissent englober permettent au germe pathogène d'échapper plus aisément (tétanos) ; en nuisant aux cellules, l'acide lactique aggrave l'infection ; le froid déprime l'activité phagocytaire, etc. Enfin, c'est très généralement parce qu'ils sont doués de qualités spéciales qui les protègent contre les phagocytes, que certains microbes manifestent une virulence extrême : il s'agit vraiment de qualités agressives antiphagocytaires.

Défense des microbes ; issue du conflit.

Citons à ce propos la production de capsules. Bordet a constaté que si l'on inocule des streptocoques très virulents dans le péritoine de lapins ou cobayes, certains individus microbiens s'entourent bientôt d'une sorte de gaîne bien révélable par les colorants et qui n'existait pas dans le liquide de culture ; or, les microbes ainsi encapsulés ne se laissent jamais englober, soit que la gaîne émette une substance repoussant les leucocytes, soit plus vraisemblablement que ses propriétés de contact ne permettent pas l'adhésion à ces cellules. De tels microbes désormais invulnérables se multiplient sans entraves et envahissent bientôt le sang. On constate d'ailleurs que les mêmes leucocytes qui refusent d'englober ces microbes encapsulés s'emparent avidement de germes peu virulents, tel le *Proteus*, qu'on peut à un moment donné introduire dans l'exsudat. Ils opèrent donc une sélection. La formation de capsules protectrices s'observe aussi chez le microbe du charbon (Sawtchenko, Gruber et Futaki) et chez d'autres encore (pneumocoque, bacille pesteux, etc.).

Certains microbes échappent aux phagocytes en les empoisonnant. Ainsi le staphylocoque sécrète une leucocidine (Denys et Van de Velde) qui lyse les leucocytes et rentre dans la catégorie des substances dénommées agressines. Les bacilles tuberculeux, morveux, etc. ont des propriétés nécrotisantes très nettes.

L'extrême mobilité de quelques agents pathogènes peut leur venir à point pour esquiver l'attaque des phagocytes. Ainsi, si l'on inocule des vibrions cholériques dans le péritoine du cobaye, beaucoup d'individus microbiens sont capturés ; bientôt on ne voit plus dans l'exsudat que des vibrions animés d'une vélocité extraordinaire et qui de ce fait sont spécialement dangereux.

Les microbes qui développent des maladies chroniques témoignent en général d'une résistance considérable vis-à-vis des sucs leucocytaires et peuvent donc sans souffrir se laisser englober ; le gonocoque se distingue à cet égard et l'on sait la persistance avec laquelle le bacille tuberculeux peut se maintenir dans l'organisme en dépit de l'accumulation autour de lui d'éléments phagocytaires ; le spirochète de la syphilis se comporte de même. En raison de la variabilité microbienne, certains germes appartenant à des espèces en moyenne plus vulnérables témoignent parfois d'une résistance inusitée à la digestion intraleucocytaire. De là le microbisme latent. Des abcès, des ostéomyélites à bacilles typhiques surviennent par-

fois longtemps après le décours d'une fièvre typhoïde ; nous avons déjà signalé aussi l'érysipèle à répétition, la persistance des spores tétaniques, etc.

Tenant compte des propriétés tant des phagocytes que des microbes, on peut sans difficulté comprendre l'évolution des phénomènes inflammatoires. Si le microbe n'oppose pas une résistance trop durable, l'exsudat leucocytaire formé pourra se résorber bientôt ; les macrophages qui englobent non seulement les microbes mais aussi les débris cellulaires jouent un rôle essentiel dans le travail final de déblaiement ; si l'appel des leucocytes a été trop prolongé en raison d'une pullulation microbienne très persistante, et notamment si des produits nécrotisants se forment, la résorption des leucocytes trop nombreux ne peut s'effectuer ; un abcès se constitue dans lequel les cellules dégénèrent. S'il s'agit de microbes qui se multiplient lentement tout en étant très résistants, l'appel leucocytaire est trop discret pour qu'une violente réaction inflammatoire s'effectue, le rôle des polynucléaires est restreint, on constate plutôt une réaction des mononucléaires et du tissu conjonctif aboutissant à des dépôts cellulaires concentriques autour de l'agent pathogène ; ainsi le tubercule s'édifie ; il subit la dégénérescence caséeuse si le développement du bacille peut encore s'effectuer ; dans ces conditions l'infection se propage ; dans les cas plus favorables, la sclérose intervient pour limiter le foyer et assurer la cicatrisation.

Facteurs adjuvants de la phagocytose.

Opsonines. — Il est de nombreux microbes qui ne se laisseraient pas phagocyter aisément s'ils n'étaient tout d'abord impressionnés par les humeurs. Le pouvoir dont celles-ci sont douées de favoriser l'englobement s'exagère par l'immunisation, et c'est pourquoi, en règle générale, la phagocytose s'effectue mieux chez les animaux vaccinés. On avait songé à expliquer ce fait en invoquant une éducation des leucocytes, mais Denys et Leclef ont montré qu'au point de vue de l'aptitude à l'englobement les leucocytes d'animal neuf valent ceux de l'animal vacciné ; ce sont les humeurs qui diffèrent. Au surplus la suractivité phagocytaire est transmissible et spécifique comme le sont les anticorps ; elle se constate aussi dans l'immunité passive. Des leucocytes d'animal neuf que l'on porte au contact de sérum d'animal vacciné et qu'on lave ensuite n'englobent pas mieux qu'auparavant. Par contre, des microbes qu'on traite de même deviennent plus phagocytables. On a pu démontrer qu'il s'agit d'une modification de leur surface qui les rend plus adhésifs au protoplasme du leucocyte ; ce fait se vérifie aussi bien pour des protozoaires (trypanosomes) que pour des bactéries ; c'est le phénomène dit « de l'attachement ». Wright et Douglas ont beaucoup étudié le pouvoir favorisant du sérum qu'ils dénomment « fonction opsonique » ; estimant qu'il est en rapport direct avec la résistance de l'organisme, ils ont établi des techni-

ques permettant de déterminer l'index opsonique d'un sujet, c'est-à-dire l'énergie avec laquelle son sérum exalte la phagocytose d'un microbe donné comparativement au sérum d'un sujet normal. Cette évaluation prête à vrai dire à des erreurs non négligeables. Il est remarquable que les microbes virulents émettent souvent des produits qui contrarient la phagocytose, qui donc se comportent comme des antiopsonines, et rentrent dans la catégorie des substances dites agressines.

Macération des microbes dans l'exsudat. — Il convient de signaler qu'à côté des opsonines appartenant aux humeurs, il existe des substances d'origine leucocytaire qui dépriment la vitalité des microbes et les rendent ainsi plus aisément phagocytables. Par exemple, il a été rappelé plus haut que les streptocoques très virulents s'entourent dans l'organisme d'une gaine qui leur permet d'échapper aux phagocytes. Cependant, lorsque l'exsudat s'épaissit beaucoup en raison de l'afflux d'un nombre énorme de leucocytes (ce qui se réalise lorsque ces cellules sont protégées grâce au sérum antistreptococcique contre l'influence toxique des produits du microbe) ces cellules qui ne peuvent englober laissent se diffuser autour d'elles des sucs qui bientôt altèrent profondément les streptocoques ; au bout d'un certain nombre d'heures, ceux-ci sont lésés au point de ne plus pouvoir élaborer leur gaine et brusquement alors se laissent phagocyter (Bordet) Fait remarquable, ce sont surtout les macrophages, devenus très nombreux dans l'exsudat, qui s'emparent des microbes. Cette crise phagocytaire tardive s'observe aussi dans le conflit des phagocytes avec d'autres microbes ; elle résulte en quelque sorte d'une extériorisation, préalable à l'englobement, de l'acte phagocytaire.

III

L'IMMUNITÉ HUMORALE

Les premières données importantes relatives à l'immunité humorale datent des recherches de Fodor, de Nuttall et de Buchner sur le pouvoir bactéricide du sérum. Mais il s'agissait d'animaux neufs, et nous savons qu'abstraction faite de divers saprophytes, l'énergie antiseptique du sérum ne suffit pas à rendre compte de l'immunité naturelle. Plus impressionnante chez les animaux vaccinés, l'activité protectrice des humeurs, déjà signalée par Richet et Héricourt, fut en 1890 mise en lumière par Behring et Kitasato ; il s'agissait d'immunsérums antitoxiques. Au point de vue de l'activité antimicrobienne, Charrin et Roger pour le bacille pyocyanique, Behring et Nissen pour le vibrion de Metchnikoff, montrèrent, en 1889 et 1891, que le sérum des vaccinés produisait sur les microbes considérés certains effets caractéristiques que l'on n'observait

point lorsqu'on éprouvait le sérum d'animaux neufs de même espèce. Dans la suite, l'étude des qualités spécifiques de tels immunsérums se poursuivit ; il convient tout d'abord d'en énumérer brièvement les résultats généraux.

Valeur de la notion de la diversité des anticorps. — Souvent facile à observer, l'influence exercée par les immunsérums sur les antigènes est due à des principes dont la nature nous échappe. On applique à ces anticorps des appellations en rapport avec l'effet observé, on distingue des agglutinines, des antitoxines, etc..., mais on doit se demander tout d'abord s'il s'agit de principes réellement différents et s'ils se rangent vraiment dans des catégories très tranchées correspondant à la variété des désignations. En d'autres termes, est-ce en vertu de sa constitution propre et de ses qualités particulières qu'un anticorps est soit une agglutinine, soit une antitoxine, etc. ? Sous l'influence d'Ehrlich, qui croyait pouvoir attribuer telle propriété dont un anticorps est doué à certains groupements atomiques inscrits dans sa molécule, divers auteurs répondirent affirmativement à cette question. En réalité, la nature spéciale de l'effet produit par un sérum sur l'antigène qu'il impressionne dépend beaucoup plus des qualités propres à cet antigène que des particularités inhérentes à l'anticorps lui-même. La seule raison qui fait qu'un anticorps mérite le nom d'antitoxine, c'est qu'il s'adresse à un antigène toxique ; si l'antigène, en raison de ses propriétés colloïdales, est apte à être agglutiné, l'anticorps qui lui correspond prendra le nom d'agglutinine. Mais il est hors de doute que le mode d'action des anticorps sur ces divers antigènes est fondamentalement le même. Au lieu de diversifier à l'infini les anticorps, on est conduit ainsi à les unifier davantage. Non pas qu'en général un immunsérum donné ne contienne qu'un anticorps. Il en renferme souvent plusieurs, pour la raison que d'habitude les produits contre lesquels on a immunisé l'animal fournisseur du sérum sont eux-mêmes complexes, c'est-à-dire recèlent plusieurs antigènes distincts donnant lieu à l'apparition d'anticorps également distincts. Mais rien n'incite à admettre que si l'on injecte un seul antigène, une substance unique et pure, on puisse obtenir un sérum renfermant divers anticorps caractérisés chacun par la modification spéciale qu'il imprime à l'antigène. Il est bien plus probable que dans ce cas l'anticorps est unique. Mais rien n'empêche qu'un antigène touché par l'anticorps approprié puisse, en vertu de sa nature propre et de ses aptitudes, manifester plusieurs modifications que nos sens perçoivent comme n'étant pas identiques. Au surplus, il apparaît de plus en plus clairement que, quel que soit d'ailleurs l'antigène, l'anticorps agit sur lui d'une façon à peu près stéréotypée. Toujours l'anticorps s'unit à l'antigène sans le désintégrer, et le complexe manifeste une tendance accrue à l'agglomération colloïdale et plus de sensibilité aux agents floculants. Mis en présence de bacilles typhiques, le sérum antityphique les agglomère en flocons. Mais à proprement parler ce n'est pas l'anticorps (agglutinine) qui agglutine, c'est le sel : en s'unissant à la matière micro-

bienne, l'anticorps constitue avec elle, comme Bordet l'a montré, un complexe extrêmement sensible à l'influence floculante des électrolytes ; l'agglutinine rend les microbes agglutinables par le sel ; en d'autres termes, elle les modifie de façon à ce que désormais ils se comportent vis-à-vis des sels comme le font une foule de substances en suspension colloïdale (émulsion d'argile, de résine-mastic, etc.) dont les électrolytes déterminent la floculation ; il est donc irrationnel d'attribuer, comme Ehrlich le suggère, l'énergie agglomérante à une partie (groupement agglutinophore) de la molécule de l'anticorps en jeu. Les sels interviennent semblablement dans l'apparition des précipités dus à l'action des anticorps nommés précipitines, lesquels selon toute évidence sont fort semblables aux agglutinines. La conception de l'uniformité d'action des anticorps a trouvé une importante confirmation dans la découverte faite par Nicolle et complétée par Ramon, que les antitoxines se confondent très probablement avec les précipitines ; en effet, ces auteurs ont montré, par exemple, qu'en dose convenable le sérum antidiphtérique floconne la toxine diphtérique et que la puissance du pouvoir floculant du sérum est en rapport avec son activité antitoxique.

On avait invoqué, en faveur de l'idée que les anticorps doivent être répartis en catégories très distinctes et que les effets qu'ils engendrent respectivement dépendent des particularités de leur constitution moléculaire, certains faits relatifs à l'influence du chauffage. Très généralement, les anticorps résistent bien au chauffage à 55°-60°, et perdent leur activité à une température qui ne peut être très exactement définie (car les anticorps s'altèrent graduellement au fur et à mesure qu'on l'élève) mais qui est voisine de 70°-75° ; la sensibilité au chauffage varie d'ailleurs un peu selon l'espèce animale qui fournit le sérum. Or on constate que portés à une température un peu inférieure à celle qui les rend totalement inactifs, les anticorps peuvent perdre leur pouvoir d'impressionner l'antigène de la façon habituelle tout en étant encore capables de se combiner à lui ; dans ces conditions l'anticorps chauffé entrave l'action du même anticorps non modifié. Soit par exemple un sérum précipitant, chauffé au préalable vers 65°, provenant d'un animal immunisé contre le sérum d'une espèce différente ; si l'on mélange ces deux sérums, on n'observe pas de précipité, le chauffage ayant aboli la vertu précipitante ; mais on n'obtient pas davantage de précipité si l'on ajoute ensuite l'immunsérum non chauffé qui pourtant devrait provoquer le trouble caractéristique ; on a voulu déduire de ce fait que le chauffage à 65° altère dans la molécule de l'anticorps le groupement atomique précipitant tout en respectant le groupement combinable, lequel, satisfaisant ainsi les affinités de l'antigène, l'empêche de réagir ensuite avec l'immunsérum intact. Or, étant donné que le précipité est en réalité un complexe constitué de matériaux qui proviennent aussi bien du sérum précipitant que du sérum antigène, on peut admettre beaucoup plus simplement que le chauffage ayant dénaturé l'un des constituants de ce complexe et modifié notamment son état

colloïdal, le complexe lui-même doit revêtir des caractères nouveaux ; il n'est pas surprenant qu'il ne manifeste plus la même tendance à s'agréger en flocons. Au surplus, les agglutinines antimicrobiennes se comportent semblablement ; chauffées vers 65°, elles ne provoquent plus d'agglutination perceptible à l'œil nu ; mais l'examen microscopique montre que sous leur action les microbes se réunissent en amas très petits, formés chacun de quelques individus seulement ; le pouvoir agglutinant du sérum est très atténué sans avoir disparu complètement. Il est probable que les précipitines chauffées de même n'ont pas perdu tout pouvoir floculant, mais donnent des agrégats moléculaires trop menus pour troubler le liquide. Les effets du chauffage ménagé s'interprètent ainsi très simplement en dehors de toute hypothèse gratuite sur la structure des anticorps.

Notion des anticorps normaux. — Le terme anticorps évoquant l'idée d'une réaction dirigée contre l'antigène, c'est-à-dire d'une immunité acquise, il peut paraître singulier qu'on parle d'anticorps de sérums neufs. Mais une telle extension dans l'emploi de ce terme se justifie du fait que les sérums normaux contiennent des principes présentant avec les anticorps dus à l'immunisation d'incontestables analogies de propriétés, bien qu'étant en général beaucoup moins puissants. Par exemple, de nombreux sérums normaux agglutinent visiblement divers microbes ou globules rouges étrangers ; ces éléments absorbent l'agglutinine normale ; celle-ci résiste au chauffage à 55° comme les agglutinines d'immunsérums. Les anticorps normaux semblent néanmoins un peu plus sensibles au chauffage, mais il faut tenir compte du fait qu'ils sont moins énergiques et que par conséquent leur activité cesse plus aisément d'être perceptible dès qu'une influence déprimante intervient.

LES PROPRIÉTÉS DES IMMUNSÉRUMS

A. — Les antitoxines.

La fonction antitoxique est bien évidente dans les sérums antidiphtérique, antitétanique, antibotulinique, dans les sérums qui neutralisent certains poisons végétaux (abrine, ricine, robine, etc.) ou animaux (sérums antivenimeux, sérums antitoxiques contre le sérum d'anguille, le poison des araignées, etc.), bien perceptible encore dans les sérums antidysentérique, antipyocyanique, antistaphylococcique, etc. Certains sérums neutralisent les agressines qui nuisent aux leucocytes et favorisent ainsi la phagocytose.

Les antitoxines furent les premiers anticorps qu'on découvrit. On reconnut bientôt qu'elles agissent non pas en conférant à l'organisme l'aptitude à mieux tolérer la toxine, mais en neutralisant directement

celle-ci; cette notion pouvait d'ailleurs, par analogie, se déduire du fait que les sérums antimicrobiens, selon toute évidence, agissent directement sur les microbes, par exemple en les agglutinant, et que l'anticorps est absorbable par l'élément sensible. En outre, on constata bien vite que pour obtenir un même degré de neutralisation, il faut toujours employer une quantité d'antitoxine proportionnelle à la dose de toxine mise en jeu; au surplus, on sait aujourd'hui, comme il a été rappelé plus haut, que les toxines et les antitoxines peuvent en s'unissant donner lieu à un précipité. Il y a intérêt pourtant à rappeler les expériences dites « d'antitoxicité *in vitro* » qui démontrent clairement la neutralisation du poison. La ricine qui agglutine les globules rouges devient inactive lorsqu'on la mélange au sérum antiricinique (Ehrlich); le venin de cobra n'hémolyse plus les globules s'il a été additionné de sérum antivenimeux; antérieurement déjà, Denys et Van de Velde avaient vu qu'on peut obtenir un immunsérum capable d'empêcher la leucocidine staphylococcique de détruire les leucocytes. Nous rappellerons plus loin qu'on peut opposer, aux sérums hémotoxiques spécifiques, des antihémolysines ou antiagglutinines. On peut également obtenir des sérums neutralisant des principes actifs tels que la thrombine qui préside à la coagulation (sérums anticoagulants de Bordet et Gengou), ou même des ferments digestifs (ferment lab, trypsine : ces derniers sérums sont à vrai dire d'une activité médiocre, et déjà le sérum normal manifeste comme on sait, vis-à-vis de ces ferments, un pouvoir antagoniste appréciable Il convient de rappeler aussi les expériences de Martin et Cherry montrant que le venin de serpent traverse certains filtres imperméables pour l'antitoxine, mais qu'il ne les franchit plus s'il a été au préalable additionné de sérum antivenimeux; toutefois, ce résultat n'est obtenu que si le mélange a été préparé depuis quelque temps, ce qui prouve que la combinaison n'est pas instantanée.

Que cette union réclame parfois un temps assez prolongé pour s'effectuer complètement, c'est ce qui résulte encore d'une expérience consistant à injecter intraveineusement à des animaux deux mélanges en proportions convenables de toxine et d'antitoxine diphtériques, identiques sauf qu'ils ont été préparés l'un immédiatement avant l'injection, l'autre quelque temps auparavant. Le second est inoffensif, le premier provoque des accidents toxiques (Morgenroth); on a recueilli des données analogues pour d'autres toxines.

Mode d'action. — D'autre part, la combinaison qui s'est réalisée est susceptible de se dissocier sous certaines influences. Opérant sur le venin de cobra, poison plus résistant au chauffage que ne l'est l'antitoxine, Calmette avait montré qu'un mélange neutre récupère sa toxicité, par destruction de l'antitoxine, lorsqu'on le chauffe vers 75°-80°. On a constaté d'autre part que les acides dilués tendent à dissocier le complexe constitué du poison et de son antidote; on peut grâce à eux récupérer la toxine. Ce fait n'ébranle pas la notion que la toxine et l'antitoxine s'unissent,

mais il montre que la neutralisation du poison résulte, non d'une altération profonde, mais simplement de l'accolement de sa molécule à celle de l'antitoxine. Que de pareilles dissociations puissent parfois s'effectuer même *in vivo*, c'est ce qui semble résulter de certaines données relatives au poison tétanique. Au surplus, l'avidité des antitoxines pour les toxines varie selon les cas, le temps requis pour la neutralisation dépend naturellement de l'énergie de cette affinité, il peut changer aussi suivant les doses relatives de toxine et d'antitoxine. Ces notions sont valables également pour d'autres anticorps.

Etant donné que les cellules sensibles manifestent aussi une affinité pour les toxines, on conçoit qu'un conflit puisse s'établir entre elles et l'antitoxine pour la possession du poison, et que l'étude de cette concurrence offre de l'intérêt concernant la valeur thérapeutique des sérums. La question se pose notamment de savoir si une antitoxine peut réagir encore avec une toxine déjà fixée sur les cellules et produire ainsi d'utiles effets. Certains faits semblent permettre une réponse affirmative. Par exemple, le bacille tétanique produit une substance capable de lyser les globules rouges mais qui, à température très basse, s'unit à eux sans toutefois les détruire : la lyse n'apparaît que si la température s'élève. Or, des globules qui ont absorbé dans ces conditions de la tétanolysine mais que l'on traite ensuite, à froid, par du sérum antitoxique, restent intacts lorsqu'on les transporte à l'étuve (Madsen). Nous signalerons plus loin que les antisensibilisatrices donnent lieu à des constatations analogues. Il va sans dire que l'antitoxine, se bornant à neutraliser le poison, ne peut amender en rien les lésions déjà créées par celui-ci. On comprend d'autre part, puisque les cellules disputent le poison à l'antitoxine, que le succès thérapeutique exige l'emploi d'une quantité d'antitoxine nettement supérieure à celle qui suffirait à rendre le poison inoffensif si l'affinité cellulaire ne se manifestait pas aussi vivement.

Titrage. — Etant comme les autres anticorps de constitution inconnue et ne pouvant être isolées, les antitoxines ne peuvent être titrées dans un sérum que d'après leurs effets. Par exemple, le titrage du sérum antidiphtérique consiste à déterminer la dose de ce sérum qui suffit à neutraliser une quantité connue de poison diphtérique, l'unité de quantité de poison étant la dose minima mortelle pour le cobaye de 250 grammes ou un multiple de cette dose. Mais ici survient cette complication que sous l'influence de la conservation la toxine diphtérique subit une transformation, d'ailleurs partielle et inégalement prononcée selon les échantillons, en toxoïde, c'est-à-dire en une modification qui n'est plus toxique mais se combine encore à l'antitoxine. Il en résulte qu'une dose mortelle de divers échantillons de toxine ne neutralise pas d'habitude la même quantité d'antitoxine, de sorte que l'unité toxique ne peut servir de base au titrage. L'antitoxine conservée à sec et dans le vide étant beaucoup moins altérable, c'est elle que l'on conserve comme étalon, en considérant comme unité antitoxique la quantité de ce sérum-type qui a neutra-

lisé exactement, dans une expérience première, 100 doses minima mortelles d'un poison arbitrairement choisi. Disposant de cette donnée, on peut ensuite, grâce à ce sérum étalon, et en employant toujours comme réactif le cobaye de 250 grammes, rechercher la quantité d'une toxine quelconque qui neutralise exactement l'unité antitoxique, et déterminer ensuite le volume qu'il faut mettre en jeu d'un sérum à expertiser pour neutraliser cette quantité de poison ; s'il suffit par exemple de 1/500 de centimètre cube, on dira que le sérum éprouvé contient 500 unités antitoxiques par centimètre cube. Se fondant sur le fait que le sérum antitoxique trouble la toxine, et tenant compte de cette constatation d'ailleurs remarquable que le précipité apparaît le plus promptement dans les mélanges où la toxine est exactement neutralisée, Ramon a conseillé de rechercher tout d'abord le nombre x d'unités antitoxiques (d'un sérum étalon) qu'il faut ajouter à 20 centimètres cubes d'une toxine donnée pour que le précipité apparaisse (à 37°) au bout du délai le plus court. La dose y d'un sérum à titrer qui, ajoutée à 20 centimètres cubes de cette toxine, trouble celle-ci le plus promptement contient donc x unités ; c'est le procédé de titrage par la floculation.

B. — Agglutinines.

Dès 1889, Charrin et Roger avaient vu qu'ensemencé dans le sérum d'animal vacciné, le bacille pyocyanique pousse en formant des grumeaux, tandis qu'il donne lieu à un trouble homogène lorsqu'il se développe dans le sérum normal ; une influence agglomérante se manifestait donc dans l'immunsérum au fur et à mesure de la multiplication. Opérant sur le vibrion cholérique, Bordet montra en 1895 qu'une forte agglutination des microbes préalablement disséminés apparaît très brusquement lorsqu'à une suspension de vibrions cholériques on ajoute un peu de sérum d'animal vacciné ; on constate en même temps que la motilité des microbes est supprimée. Peu après, Gruber et Durham constatèrent des faits identiques pour d'autres microbes, bacilles coli, typhique, etc. En vertu de sa spécificité et de son observation facile, l'agglutination est d'un grand secours pour l'identification des microbes et le sérodiagnostic de diverses maladies, fièvre typhoïde (épreuve de Widal) paratyphoïde, morve, fièvre de Malte, etc.

Toutes les espèces microbiennes ne se montrent pas également aptes à l'agglutination par l'immunsérum correspondant ; tandis que les bacilles typhique, cholérique et beaucoup d'autres se laissent agglutiner par des traces de sérum, les pneumocoques, streptocoques, staphylocoques, etc., exigent d'habitude une dose plus élevée. Nous verrons bientôt qu'on peut obtenir des agglutinines spécifiques pour les globules rouges.

Mode d'action. — Les microbes ne jouent qu'un rôle passif ; tués par le chloroforme, le formol, le chauffage vers 60°, ils s'agglutinent encore.

Le pouvoir agglutinant du sérum est indépendant du pouvoir bactéricide et résiste au chauffage à 55°-60°. Les microbes qui s'agglutinent ne sont pas atteints dans leur vitalité. L'agglutinine est absorbée par les microbes (Gruber et Durham). Il s'agit de la formation d'un complexe dans lequel entrent des matériaux propres aux couches périphériques des microbes ; ceux-ci lorsqu'on les lave longtemps perdent en partie ces matériaux et deviennent moins agglutinables (Malvoz). La formation de ce complexe modifie les rapports d'adhésion moléculaire des microbes avec le milieu ambiant, de telle sorte que les germes se montrent désormais susceptibles à l'influence floculante des électrolytes (Bordet) ; une suspension de microbes dans la solution physiologique additionnée d'un peu de sérum approprié s'agglutine ; or, si l'on centrifuge, décante le liquide surnageant et délaie dans de l'eau distillée le sédiment de microbes, ceux-ci, que l'agitation a séparés les uns des autres, ne se réagglutinent plus ; mais ils se réunissent promptement en amas si à un moment donné on introduit un peu de sel marin; le phénomène total de l'agglutination comprend donc en réalité deux phases : dans la première, l'antigène microbien s'unit à l'anticorps ; dans la seconde, le complexe ainsi formé est floculé par le sel. En somme, l'agglutination n'est qu'un phénomène secondaire; il s'agit de l'accolement de deux colloïdes, le complexe obtenu manifestant la propriété d'ailleurs très banale d'être floculable par les électrolytes ; bien entendu, on peut remplacer le sel marin par d'autres sels, pourvu qu'ils n'altèrent pas l'antigène. Certains sels agglutinent fortement par eux-mêmes, tels sont le chlorure calcique et surtout les sels de métaux lourds, cuivre, fer, etc. Divers microbes sont agglutinés par le formol, la safranine et autres colorants (Malvoz). Les acides exercent aussi une influence floculante ; la concentration d'ions H optimale pour l'agglutination n'est pas la même pour toutes les espèces microbiennes (Michaelis, Beniasch). Divers colloïdes ou suspensions de précipités chimiquement inertes sont agglutinants pour les globules rouges et pour divers microbes, tels sont l'acide silicique colloïdal (Landsteiner et Jagic), les suspensions de SO^4Ba, $CaFl^2$, etc. (Gengou) ; les globules ainsi agglutinés peuvent même s'hémolyser (Gengou). Divers colloïdes peuvent d'autre part contrarier l'agglutination des microbes par le sérum spécifique et jouer ainsi le rôle de colloïdes protecteurs.

Le complexe agglutinine-antigène est susceptible de se dissocier sous certaines influences, chauffage ménagé, changement de réaction, etc.

C. — Précipitines.

En principe, le pouvoir précipitant ne diffère du pouvoir agglutinant qu'en ce qu'il s'adresse, non pas à des particules d'un certain volume (microbes, globules) mais à des colloïdes en pseudo-solution limpide (filtrat de culture en bouillon par exemple) ; ceci toutefois ne signifie pas que l'antigène en jeu dans l'agglutination des microbes soit forcé-

ment identique à celui qui, dans leurs cultures filtrées, se flocule par addition d'immunsérum ; on conçoit qu'un même microbe puisse élaborer des antigènes différents. C'est Kraus (1897) qui découvrit la précipitation des cultures filtrées (b. cholérique, typhique), par les immunsérums correspondants. En 1899, Tchistovitch, Bordet, constatèrent que le sérum de lapins injectés au préalable d'un sérum étranger quelconque ou de lait précipite spécifiquement les protéiques de ce sérum ou la caséine du lait. Le blanc d'œuf (Uhlenhuth), divers protéiques végétaux (Jacoby) fonctionnent aussi comme antigènes de précipitines. Ces phénomènes sont susceptibles, comme l'agglutination, d'applications pratiques. Ainsi le bacille du charbon produit dans les organes d'animaux infectés des antigènes qui (circonstance favorable à la recherche) sont thermostables : un broyage d'organes d'animal charbonneux (rate par exemple dans la solution physiologique, bouilli et filtré, se trouble par addition de sérum anticharbonneux ; c'est la méthode diagnostique d'Ascoli. Redissoute dans la solution physiologique, une tache de sang suspecte trouvée sur les vêtements d'un prévenu fournit un liquide rouge qui, clarifié par centrifugation, se trouble, s'il s'agit de sang d'homme, par addition d'un peu de sérum de lapin traité par quelques injections de sérum humain ; c'est le diagnostic médico-légal des taches de sang ; toutefois la spécificité de telles réactions n'est pas absolue en raison de la parenté des espèces ; le sérum des singes supérieurs peut se comporter dans cette épreuve comme le sang humain.

Mode d'action. — S'il est vrai que l'antigène se montre précipitable et que l'immunsérum agit comme réactif précipitant, l'inverse est également exact et l'est même davantage. En effet le précipité qui est de nature protéique est un complexe et, chose remarquable, contient pondéralement beaucoup moins d'antigène que de constituants provenant de l'immunsérum (Moll, Welsh et Chapman). Il s'agit donc d'une précipitation mutuelle des deux réactifs. Ce phénomène s'accomplit le mieux et le plus vite s'ils sont mêlés selon certaines proportions (Bordet). Notamment, un excès d'antigène nuit à la précipitation et peut même l'empêcher (Michaelis et Oppenheimer) ; parfois l'excès d'anticorps agit semblablement ; on conçoit aisément que des complexes dont la composition n'est pas la même ne manifestent pas la même précipitabilité, et que certains agrégats moléculaires puissent, au lieu de se condenser en flocons bien visibles, se maintenir à l'état disséminé dans le liquide sans troubler sa limpidité.

Le fait que les précipités sont constitués pour la plus grande partie de matériaux propres à l'immunsérum permet de comprendre que celui-ci se comporte comme un réactif d'une sensibilité extrême pour la recherche de traces d'antigène. On peut notamment, grâce aux précipitines, poursuivre le sort de protéiques antigènes injectés dans la circulation, tels des sérums étrangers, du blanc d'œuf, etc. ; il est fréquent qu'on puisse les déceler encore après un nombre de jours assez élevé, en rapport bien entendu avec leur nature, avec la dose injectée ; en général, au bout d'une

semaine environ, le sang renferme, au lieu de l'antigène, la précipitine correspondante.

Nous avons signalé plus haut que selon toute vraisemblance, les antitoxines ne sont que des précipitines actives sur des antigènes vénéneux ; on sait d'ailleurs que les toxines sont, comme les précipitinogènes considérés ci-dessus, des substances très complexes, colloïdales et de nature protéique. Nous verrons plus loin que les précipitines peuvent se comporter comme sensibilisatrices.

D. — Bactériolysines.

Le vibrion de Metchnikoff est virulent pour le cobaye, mais on vaccine aisément cet animal en lui injectant des cultures tuées ; le sérum des cobayes ainsi vaccinés protège efficacement les animaux neufs contre l'infection. Or, Behring et Nissen avaient constaté en 1891 que ce vibrion, qui pousse fort bien dans le sérum des cobayes neufs, ne se développe pas ou même est stérilisé quand on l'ensemence dans du sérum de cobaye vacciné. Bientôt après (1894) Pfeiffer et Issaeff firent des constatations très semblables concernant l'immunité contre le vibrion cholérique, lequel est comme on sait capable de tuer les cobayes lorsqu'il leur est inoculé dans la cavité péritonéale. On saisit le vif intérêt de ces données : elles montraient que tout au moins dans le cas de ces microbes, l'immunité acquise et l'apparition dans les humeurs de la qualité préventive coïncidaient avec un accroissement considérable du pouvoir antiseptique du sérum.

Transformation granuleuse des vibrions. — De plus, Pfeiffer et Issaeff observèrent qu'introduits dans le péritoine de cobayes activement ou passivement immunisés, les vibrions subissent très rapidement dans l'exsudat, en dehors des cellules (qui d'ailleurs sont rares, les leucocytes n'affluant que plus tard) une transformation régressive en granulations arrondies et qu'ainsi la plupart d'entre eux périssent (phénomène de Pfeiffer) ; ils attribuèrent erronément cet effet bactériolytique à la sécrétion par l'endothélium péritonéal d'un énergique principe bactéricide ; or, l'endothélium n'intervient pas, car Metchnikoff constata que les vibrions peuvent subir *in vitro* la transformation en granules lorsqu'on les mélange à de l'exsudat péritonéal de cobaye normal (lequel ne renferme pas de cellules endothéliales mais contient des leucocytes) additionné d'une trace de sérum anticholérique. Bordet (1895) montra que les leucocytes eux-mêmes sont superflus, que la transformation peut s'accomplir en l'absence de toute cellule et n'exige que la présence du sérum d'animal vacciné, à conditions que ce sérum soit fraîchement extrait : conservé quelque temps ou chauffé à 55°, il perd, tout en gardant son pouvoir agglutinant, son énergie lytique, mais récupère entièrement celle-ci par addition de sérum frais d'animal neuf qui isolément ne trans-

forme pas le vibrion ; c'est l'expérience dite de réactivation de l'immunsérum inactivé par le chauffage. En somme, deux liquides qui séparément ne sont pas bactéricides, qui ne provoquent pas la lyse, la font apparaître lorsqu'ils sont mélangés ; l'effet lytique résulte donc de la collaboration de deux substances ; l'une, l'anticorps spécifique anticholérique, que Bordet nomma sensibilisatrice, engendrée par la vaccination, résiste au chauffage à 55°-60° ; l'autre, l'alexine (que d'autres auteurs appelèrent plus tard complément) inactivée à cette température et ne résistant guère à la conservation, existe aussi bien dans le sérum neuf que dans l'immunsérum. Ces deux substances qu'on peut réunir *in vitro* et qui toutes deux existent dans le sérum anticholérique frais, se mélangent aussi dans l'organisme, lorsqu'à un animal neuf, qui possède déjà l'alexine, on injecte le sérum anticholérique (frais ou chauffé à 55°-60°) qui apporte la sensibilisatrice. Rien d'étonnant dès lors à ce qu'un sérum anticholérique chauffé vers 60°, qui n'est plus bactéricide, soit encore préventif. L'alexine existe, avec des caractères à vrai dire quelque peu différents, dans le sérum des divers animaux d'expérience ; on peut réactiver un cholérasérum de cobaye par du sérum frais, soit de cobaye, soit de lapin, d'homme, etc. ; toutefois les alexines d'espèces trop éloignées (oiseaux) conviennent moins.

Sérodiagnostic. — Mettant à profit le fait que le phénomène de transformation granuleuse est spécifique comme l'est l'immunité acquise, Pfeiffer avait préconisé, en vue de vérifier l'authenticité de vibrions suspects isolés de cas de choléra ou d'entérite cholériforme, l'injection de tels microbes dans le péritoine de cobayes immunisés contre le vibrion cholérique ; s'il s'agissait réellement de choléra, on observait la transformation granuleuse ; des vibrions différents ne la manifestaient pas. Bordet remplaça cette épreuve *in vivo* par l'essai *in vitro* beaucoup plus simple, consistant à introduire le microbe suspect dans un mélange de sérum bien frais d'animal neuf et d'une trace de sérum anticholérique dont on peut conserver une provision ; c'est donc à propos du choléra que fut réalisé pour la première fois le sérodiagnostic *in vitro*.

Non-spécificité de l'alexine. — Dans l'ensemble de ces manifestations d'immunité, le vibrion de Metchnikoff se comporte exactement comme le vibrion cholérique, les phénomènes sont identiques, sous réserve bien entendu de la remarquable spécificité des immunsérums ; les immunsérums anticholérique et antivibrion de Metchnikoff ne provoquent la transformation en granules et d'ailleurs ne sont préventifs que pour ce qui concerne le microbe auquel chacun d'eux correspond. Mais il est remarquable qu'un seul et même sérum frais d'animal neuf peut réactiver indifféremment l'un ou l'autre des immunsérums chauffés vers 60° ; l'alexine n'est pas spécifique ; de plus, dans un sérum donné, elle est fonctionnellement unique. Elle représente en quelque sorte une arme que l'animal neuf possède déjà, mais qui devenant considérablement plus efficace lors-

qu'elle rencontre le concours d'une sensibilisatrice, vise désormais spécifiquement, grâce à cet anticorps dû à la vaccination, le microbe vis-à-vis duquel l'animal a été immunisé.

E. — Hémolysines.

On pouvait se demander si c'est uniquement à l'égard des microbes que l'immunité acquise est susceptible de se développer avec ses caractères sériques et notamment si l'on ne peut pas diriger l'activité de l'alexine contre des éléments très différents. Le sérum de cobaye neuf ne manifeste, à l'égard des globules rouges de lapin, qu'un pouvoir agglutinant et hémolytique insignifiant. Or, des cobayes traités par quelques injections d'un peu de sang défibriné de lapin fournirent à Bordet (1898) un sérum qui, mélangé à des globules rouges de lapin, les agglutinait vivement tout d'abord et promptement les détruisait en provoquant la libération de l'hémoglobine : les cellules étaient réduites à ces ombres très transparentes que l'on nomme les stromas. L'effet est spécifique. De même, le sérum de lapins injectés de globules de poule agglutine et détruit ces hématies ; il s'agit dans ce cas de globules nucléés, de sorte qu'après hémolyse on retrouve non seulement le stroma mais aussi le noyau, qui ne paraît pas être attaqué.

Ces sérums dits « hémolytiques » correspondent fidèlement, par leur composition et leur mode d'action, au sérum anticholérique ; les notions relatives à celui-ci leur sont intégralement applicables, sous réserve de les exprimer en remplaçant le mot bactériolyse (transformation granuleuse) par le terme hémolyse. Chauffé à 55°, le sérum hémolytique garde son pouvoir agglutinant, perd son pouvoir hémolytique mais récupère celui-ci par addition d'alexine (sérum normal quelconque) ; l'hémolyse résulte donc aussi de la collaboration de ce principe avec une sensibilisatrice spécifique qui est le fruit de la vaccination. C'est donc selon le même mécanisme que l'organisme s'immunise soit contre des microbes, soit contre des éléments étrangers non infectieux, les globules rouges. D'autre part, comme les précipitines ultérieurement découvertes qui agissent sur les protéiques des sérums étrangers, les sérums hémolytiques permettent le diagnostic des espèces animales ; elles mettent en relief le fait que celles-ci se distinguent par des particularités délicates de la constitution chimique des hématies.

Répartition des anticorps et de l'alexine. — Il est clair qu'un mélange soit de globules rouges, soit de vibrions cholériques, et de l'immunsérum approprié chauffé au préalable à 55°, constitue un réactif de l'alexine permettant de déterminer la répartition de ce principe dans les humeurs de l'animal neuf. Il suffit en effet d'introduire dans de tels mélanges un liquide alexique pour y déclancher la lyse. Inversement, un mélange de sérum normal frais et de globules ou de vibrions permet de déceler la

présence de la sensibilisatrice correspondante dans une humeur provenant d'un animal immunisé. On constate ainsi que les sensibilisatrices et l'alexine se retrouvent non seulement dans le sang, mais aussi dans les exsudats et font défaut dans l'humeur aqueuse, le liquide céphalorachidien, les larmes, l'urine, etc. Mais les sensibilisatrices passent dans le liquide d'œdème obtenu chez le lapin par compression veineuse, tandis qu'on n'y décèle pas d'alexine (Bordet); on peut donc séparer *in vivo* celle-ci des anticorps. Ajoutons que les œdèmes inflammatoires (par exemple celui que provoque l'inoculation du charbon sous la peau) contiennent de l'alexine. Mais ce principe ne se retrouve pas dans le liquide céphalorachidien, même lorsqu'une méningite y a déterminé l'afflux leucocytaire (Ciuca). Il va sans dire que l'immunité passive s'observe aussi bien pour les globules rouges que pour les microbes. Par exemple, le sérum de cobaye immunisé contre le sang de lapin, injecté à un cobaye neuf, transmet aux humeurs de celui-ci le pouvoir hémolytique vis-à-vis de ces mêmes globules. Mais il est superflu d'ajouter que cet immunsérum serait très dangereux pour le lapin, car il provoquerait chez cet animal l'hémolyse *in vivo*, même s'il a été au préalable chauffé à 55°; en pareil cas, c'est le lapin lui-même qui fournit l'alexine nécessaire à la destruction de ses propres globules impressionnés par l'anticorps : on constate d'ailleurs *in vitro* que les globules de lapin s'hémolysent dans un mélange de sérum frais de lapin et de l'immunsérum chauffé.

Fixation de l'alexine. — Dans la réaction qui s'effectue entre les vibrions ou les globules, l'alexine et la sensibilisatrice, il est aisé de déterminer ce que deviennent ces deux principes. Nous savons déjà que les anticorps sont absorbés par les antigènes qu'ils impressionnent. Par exemple, si le sérum hémolytique actif sur les globules de lapin, chauffé à 55°, est traité par un excès de ces globules, dont on le sépare ensuite par centrifugation, il ne provoque plus d'hémolyse lorsqu'on l'introduit dans un mélange de globules identiques et de sérum frais : il a été dépouillé de sa sensibilisatrice (Ehrlich et Morgenroth). D'autre part, Bordet démontra en 1900 qu'au cours de l'hémolyse ou de la bactériolyse l'alexine est absorbée. Par exemple, le sérum neuf frais perd le pouvoir de lyser, soit les globules rouges, soit les vibrions, lorsqu'il a été mis en présence de globules rouges ou de vibrions respectivement additionnés de l'immunsérum approprié chauffé à 55°, tandis qu'il reste actif s'il a subi uniquement le contact soit de ces éléments, soit de l'immunsérum. Bref, l'alexine ne se fixe ni sur l'antigène ni sur l'anticorps agissant isolément sur elle, mais elle est absorbable par le complexe anticorps-antigène. En vertu de l'unicité fonctionnelle de l'alexine, l'aptitude hémolytique du sérum neuf frais peut en présence de l'anticorps correspondant être enlevée aussi bien par des vibrions que par des globules rouges; il en est de même de l'aptitude à attaquer les vibrions.

Détection des sensibilisatrices. — La lyse est donc la conséquence de

la fixation de l'alexine, laquelle a besoin pour détruire, d'être absorbée. Mais la lyse exige d'autre part qu'il s'agisse d'un élément suffisamment fragile ; les vibrions, divers spirochètes, etc., appartiennent à cette catégorie de microbes délicats ; parmi les vibrions, ce sont les moins virulents qui se lysent le plus aisément. Mais beaucoup de microbes pathogènes sont notablement plus résistants et peuvent sans se lyser absorber l'alexine sous l'influence de l'immunsérum ; de tels microbes ne trahissent pas, par une lésion facile à percevoir comme la transformation en granules, la présence de sensibilisatrices. Et cependant ces sensibilisatrices existent. Leur apparition au cours de la vaccination est un phénomène général. Pour le prouver, il suffit de répéter, en opérant sur ces microbes moins vulnérables, l'expérience ci-dessus rappelée. En effet, Bordet l'appliqua dans la suite (1901) avec Gengou, à la détection des sensibilisatrices dans les sérums ; elle devint ainsi une méthode courante de sérodiagnostic des maladies. Par exemple, des globules sensibilisés (c'est-à-dire mélangés au sérum hémolytique approprié chauffé au préalable à 56°) restent intacts quand on les introduit dans un mélange, préparé un peu auparavant, de sérum frais normal (on emploie généralement le sérum de cobaye), de bacilles typhiques et de sérum (chauffé à 56°) de convalescent de fièvre typhoïde, tandis qu'ils s'hémolysent promptement dans un mélange identique sauf qu'il contient, au lieu de sérum de convalescent, du sérum (chauffé à 56°) d'homme qui n'a jamais eu la fièvre typhoïde. Même résultat lorsque, opérant sur les bacilles du charbon, de la peste, etc., on éprouve les sérums d'animaux vaccinés contre ces germes. Nettement résistant au bacille de la tuberculose aviaire, le cobaye inoculé de ce germe élabore une sensibilisatrice conférant le pouvoir d'absorber l'alexine tant au bacille humain qu'au bacille aviaire.

Sensibilisatrices des protéiques amorphes. — Ce ne sont pas seulement les éléments figurés tels les globules ou les microbes qui, sous l'action de la sensibilisatrice appropriée, sont capables d'absorber l'alexine en la faisant disparaître ainsi du milieu ambiant. Les protéiques amorphes capables de fonctionner comme antigènes se comportent semblablement. Gengou montra en 1902 que des animaux que l'on traite par quelques injections, soit de caséine, soit de fibrinogène, soit de blanc d'œuf, etc., fournissent des sérums contenant des sensibilisatrices, c'est-à-dire conférant respectivement à ces matières l'aptitude à absorber l'alexine. Ces sérums on le sait fonctionnent également comme précipitants. Le précipité qui apparaît lorsqu'on les mélange à l'antigène absorbe l'alexine même après avoir été soigneusement lavé à la solution physiologique (Gay) ; ceci tend à prouver que la sensibilisatrice et la précipitine ne font qu'un. Bien entendu, quand on immunise un animal contre un sang étranger total, c'est-à-dire contre un mélange de globules et de sérum, on injecte plusieurs antigènes et corrélativement on provoque l'apparition de plusieurs anticorps ; on conçoit que la sensibilisatrice qui s'adresse aux globules et est responsable de leur lyse ne s'identifie pas avec l'anti-

corps agissant sur les protéiques du sérum et leur conférant l'avidité pour l'alexine, de telle sorte que l'énergie de la fixation d'alexine n'est pas nécessairement toujours proportionnelle à la puissance hémolytique.

Caractères de la fixation. — La fixation de l'alexine sur les complexes est un phénomène d'adsorption colloïdale, qui dépend dans une mesure très appréciable de la composition de ces complexes et de leurs propriétés physiques corrélatives ; en somme, lorsque la sensibilisatrice s'unit à l'antigène, celui-ci s'en trouve modifié dans ses propriétés d'adhésion moléculaire, dans son affinité de contact ; or on constate que la fixation s'opère le plus énergiquement lorsque l'antigène et l'anticorps sont mélangés en certaines proportions ; pour une même quantité d'antigène, la dose d'anticorps la plus propice à l'absorption de l'alexine ne se confond pas avec celle qui fait apparaître le précipité le plus visible (Dean). La notion d'une proportion optimale se vérifie aussi pour ce qui concerne la bactériolyse ; Neisser et Wechsberg ont même constaté qu'un excès de sensibilisatrice peut être défavorable à la lyse. Toutefois, d'une façon générale, et entre certaines limites, on observe que l'absorption de l'alexine est d'autant plus énergique que la sensibilisatrice agit à dose plus élevée. Par exemple, si l'on emploie de l'alexine fort diluée, on peut trouver que les globules y restent intacts lorsqu'ils ne sont impressionnés que par une dose minime de sensibilisatrice, tandis qu'ils s'hémolysent s'ils sont sensibilisés plus fortement. D'autre part, l'absorption de l'alexine est susceptible d'être entravée dans une mesure appréciable, surtout lorsque les antigènes ne sont sensibilisés que faiblement, par certaines matières, telles que le citrate de soude, les albuminoïdes du sérum ; ceux-ci agissent vraisemblablement comme colloïdes protecteurs tendant à s'opposer à la condensation de l'alexine sur les éléments sensibilisés ; toutes choses égales d'ailleurs, la fixation s'opère mieux lorsque le liquide où l'alexine est diluée et où l'on introduit les éléments sensibilisés est de la solution physiologique que lorsqu'il est constitué par un sérum normal chauffé au préalable à 56° ; quant au citrate, il jouit également, comme le sérum, de propriétés dispersantes vis-à-vis de divers colloïdes ou particules en suspension ; par exemple, il émulsionne le précipité de sulfate de baryte (Gengou). Notons encore que l'élévation de la concentration saline contrarie l'absorption de l'alexine (Nolf).

Mécanisme de la lyse. — Vu leurs dimensions plus grandes, les globules rouges se prêtent mieux que les microbes à l'étude du mécanisme intime de la lyse, lequel d'ailleurs est encore assez obscur. Il paraît certain que l'alexine agit en altérant la membrane d'enveloppe du globule, le stroma. Bordet a constaté que le stroma représente dans le globule l'élément antigénique. Si on laque par addition d'eau distillée des globules rouges lavés, ajoute un peu de sel, centrifuge et sépare par décantation le liquide rouge chargé d'hémoglobine, c'est le sédiment de stromas,

et non le liquide, qui, injecté aux animaux, provoque l'apparition de l'hémolysine ; au surplus ce sont aussi les stromas qui absorbent la sensibilisatrice et l'alexine d'un sérum hémolytique. Or, si on traite par un excès d'eau distillée, d'une part des globules intacts, d'autre part des globules qui ont été détruits par addition d'un peu de sérum hémolytique frais, on obtient des stromas qui de part et d'autre ont le même aspect de petits ballons transparents bien sphériques. Mais si on les additionne ensuite d'un peu de sel, un contraste apparaît ; les stromas fournis par les globules qui ont subi l'action du sérum restent sphériques ; ceux qui viennent des globules intacts dont l'hémolyse a été provoquée par l'eau distillée se rétractent violemment, se ratatinent, témoignant ainsi de l'influence déshydratante du sel ; bref le sérum a eu pour effet d'abolir, dans le stroma, les propriétés osmotiques qui permettent les modifications du volume lorsque la concentration vient à changer. Remarquons que l'altération ainsi subie par le stroma n'est pas définie chimiquement ; tenant compte de ce que le stroma est riche en lipoïdes, on a pensé que c'était sur ceux-ci que le sérum portait son action. Nous verrons plus loin que, dans certains cas, les lipoïdes extraits des globules par l'alcool réagissent avec la sensibilisatrice comme le font les globules intacts ou les stromas. Mais leur injection ne fait pas apparaître l'anticorps ; à vrai dire, il se pourrait que la matière fixatrice et antigénique du globule intact fût, non pas un lipoïde isolé, mais un complexe lipoïdo-protéique. Notons en outre que rien ne démontre que la lyse soit en réalité une solubilisation véritable ou une dissolution résultant d'une réaction chimique ; des influences qui tendent plutôt à produire des effets coagulants, par exemple celle du sublimé à faible dose (Matthes), peuvent hémolyser les globules. Gengou a constaté que les globules s'hémolysent lorsqu'on les introduit dans des suspensions de précipités chimiquement inertes, sulfate de baryte, fluorure calcique. Au surplus, on sait que c'est très vraisemblablement en raison d'un phénomène d'adsorption ou d'affinité de contact que normalement l'hémoglobine reste attachée au globule. On n'a jamais réussi à montrer que l'alexine pût déterminer de la protéolyse lorsqu'elle attaque les antigènes sensibilisés. L'hémolyse ne comporte pas l'apparition de produits de la désintégration des protéiques (Nolf). Si l'on traite par un sérum alexique un précipité né de la réaction d'un sérum précipitant sur un antigène, ce précipité ne perd aucunement de son poids (Landsteiner et Lampl), on n'observe donc aucune solubilisation.

Sérums isolytiques. — Nous avons considéré jusqu'ici que les sérums hémolytiques sont toujours obtenus par injection à une espèce donnée du sang d'une espèce différente. L'injection de son propre sang à un animal n'a jamais donné lieu à l'élaboration d'anticorps ; on conçoit que l'obtention de tels sérums autohémolytiques soit impossible, d'abord parce que si de tels anticorps se produisaient, ils s'uniraient immédiatement aux globules *in vivo* et ne se retrouveraient donc pas dans le

sérum, ensuite parce que, en pareille occurrence, l'animal ne pourrait pas survivre. Fréquemment, chez le lapin notamment, l'injection du sang d'un autre animal de même espèce reste également sans effet. Mais chez d'autres animaux, notamment chez la chèvre, le bœuf, etc., elle fait apparaître une sensibilisatrice hémolytique qui bien entendu n'impressionne pas les globules de l'animal traité, mais agit visiblement sur ceux d'autres individus de même espèce, notamment du sujet qui a fourni le sang utilisé pour la vaccination ; il s'agit alors d'isohémolysines (Ehrlich et Morgenroth). Ceci démontre clairement que des différences d'ordre chimique peuvent exister entre des cellules identiques provenant de divers individus de même espèce. Nous rappellerons plus loin que ce fait se vérifie très nettement chez l'homme ; nul doute que l'on réussirait souvent à obtenir un sérum isohémolytique par injection à un homme du sang d'un autre individu. Toutefois les isolysines ne sont généralement pas douées d'une puissance comparable à celle des hémolysines ordinaires obtenues à l'intervention de sang d'espèce différente.

F. — Notions complémentaires sur l'alexine.

Nous ne pouvons aborder ici l'étude détaillée des applications pratiques de la méthode dite de fixation d'alexine, mise à profit pour le diagnostic de diverses maladies, morve, tuberculose, échinococcose, etc. ; signalons toutefois, pour ce qui concerne celle-ci, que l'organisme porteur d'un kyste hydatique élabore une sensibilisatrice conférant aux protéines vermineuses l'aptitude à absorber l'alexine, d'où la possibilité du sérodiagnostic (Ghedini, Weinberg). Mais il est un cas spécialement intéressant, c'est celui de la syphilis ; dans le procédé de sérodiagnostic de cette maladie, dit de Bordet-Wassermann, interviennent en effet des phénomènes nettement différents de ceux que nous avons rencontrés jusqu'ici.

Sérodiagnostic de la syphilis. — En préconisant pour la détection de la syphilis la méthode de la fixation d'alexine, Wassermann pensait tirer parti simplement des notions bien établies que nous avons résumées ci-dessus. Dans un mélange de foie hérédosyphilitique (contenant donc des spirochètes), de sérum frais d'animal neuf et de sérum (chauffé à 56°) de syphilitique, l'alexine disparaissait, de sorte que des globules sensibilisés ultérieurement introduits, restaient intacts. Il semblait donc que l'alexine se fixait sur un complexe formé de l'antigène microbien et de la sensibilisatrice appropriée. Mais bientôt Marie et Levaditi, Landsteiner, Muller et Pötzl montrèrent qu'en présence du sérum syphilitique la fixation s'opérait encore si l'on remplaçait le foie syphilitique par des extraits d'organes divers (foie, cœur, rein, etc.) d'homme normal ou d'animaux neufs, et que ces extraits devaient leurs qualités à des lipoïdes solubles dans

l'alcool. De plus, ces auteurs constatèrent que le sérum de syphilitiques se distingue du sérum humain normal non seulement en ce qu'il confère à ces lipoïdes le pouvoir d'absorber l'alexine, mais aussi en ce qu'il les agglutine, d'où la possibilité de diagnostiquer la syphilis par le simple mélange du sérum suspect avec une dilution dans la solution physiologique d'un extrait alcoolique d'organes, par exemple de cœur de veau ; l'addition au lipoïde d'un peu de cholestérine (Cruickshank) favorise la réaction ; d'autres substances encore, notamment le glycocholate de soude, réagissent semblablement avec le sérum syphilitique.

Il est bien remarquable que parmi les maladies répandues dans nos contrées, la syphilis soit pratiquement la seule qui comporte l'apparition dans le sérum de cette singulière propriété, que l'on constate sans pouvoir l'expliquer encore. On peut songer à une altération chimique du sang caractérisée par une instabilité particulière des albuminoïdes et notamment des globulines, qui se précipiteraient ainsi plus aisément sur un substrat lipoïdique. On sait d'ailleurs que même à l'état normal les globulines manifestent une certaine affinité d'adsorption pour les lipoïdes. Par exemple, si l'on fait barboter du gaz carbonique dans du sérum allongé de 10 volumes d'eau distillée, le précipité d'euglobuline qui apparaît est plus volumineux si l'on a eu soin d'introduire dans le sérum un peu d'émulsion de lipoïdes ; il est fort probable que le phosphore qu'on trouve dans les globulines ne leur appartient pas en propre, mais provient de leur accolement à des lipoïdes du groupe des phosphatides (Chick).

Selon une autre hypothèse, la syphilis comporterait l'apparition dans le sang d'un anticorps spécial correspondant à un antigène lipoïdoprotéique provenant soit du spirochète, soit de l'organisme même à la faveur de certaines perturbations ou lésions cellulaires. Or, un tel anticorps serait capable de s'unir non seulement au complexe lui-même mais aussi à divers lipoïdes offrant quelque analogie avec ceux qui existent dans celui-ci. Nous verrons plus loin que cette hypothèse puise un argument assez impressionnant dans le fait qu'en réalité on peut obtenir, en injectant des complexes lipoïdoprotéiques existant dans les organes de certains animaux, des anticorps capables de floculer les lipoïdes obtenus par extraction alcoolique de ces organes, les flocons ainsi engendrés possédant également le pouvoir d'absorber l'alexine. La question n'est pas définitivement résolue.

Etude des antigènes par la réaction de fixation. — A côté de ses applications pour le diagnostic des maladies, la méthode de fixation de l'alexine peut servir encore à d'autres fins. Elle est utile à consulter lorsqu'on recherche le degré de parenté de certaines espèces microbiennes ; ainsi les sensibilisatrices appropriées au bacille tuberculeux réagissent semblablement sur divers bacilles paratuberculeux (Gengou). On la fait intervenir aussi en vue de contrôler le rôle pathogénique des microbes ; par exemple, lorsqu'ils ont fait connaître le microbe de la coqueluche, Bordet et Gengou ont signalé que les cultures absorbent régulièrement l'alexine

en présence de sérum de convalescents de coqueluche, mais ne s'en emparent pas en présence de sérum des sujets qui n'ont jamais été atteints de cette maladie.

Nature et origine de l'alexine. — La nature chimique de l'alexine n'est pas connue. Ce principe délicat, destructible à 55°, peu résistant à la conservation, est sûrement responsable du pouvoir hémolytique et, pour une partie tout au moins, du pouvoir bactéricide souvent assez peu prononcé que les anciennes recherches de Buchner (1892) avaient reconnus aux sérums normaux, et c'est pourquoi il convient de lui conserver le nom d'alexine (terme qui signifie défendre) que Buchner lui avait donné. Cet auteur avait signalé l'influence inactivante du chauffage à 55°, de la lumière solaire, le rôle conservateur d'une forte concentration saline, etc. On avait reconnu aussi que l'alexine manifeste une tendance assez marquée à se laisser absorber par certaines substances, microbes morts, organes broyés, diverses matières mucilagineuses, etc., et nous avons vu que cette propension se révèle maximale en présence d'antigènes sensibilisés.

Ferrata et Brand ont constaté ce fait curieux que si l'on dialyse du sérum frais de cobaye contre de l'eau courante, centrifuge ensuite en vue de séparer le précipité de globulines, ni ce précipité redissous dans la solution physiologique, ni le liquide surnageant ramené à la teneur normale en sel, n'hémolysent des globules sensibilisés. Mais le pouvoir lytique reparaît si l'on mélange les deux liquides ainsi obtenus. L'alexine peut donc, grâce à la dialyse, être scindée en deux constituants dont la collaboration est nécessaire et dont l'un accompagne les globulines dans leur précipitation. L'hémolyse se produit aussi si l'on traite successivement les globules sensibilisés par les deux liquides, à condition de les immerger d'abord dans la solution des globulines. On constate en effet que pour pouvoir absorber l'élément contenu dans le liquide surnageant, les globules sensibilisés doivent s'être unis tout d'abord à celui que les globulines ont entraîné. Ce dernier que l'on nomme chaînon central se comporte donc comme un trait d'union entre le globule sensibilisé et le second constituant, que l'on appelle chaînon terminal. On obtient des résultats analogues lorsqu'on précipite les globulines par dilution du sérum dans l'eau distillée, avec barbotage de gaz carbonique ou addition d'un peu d'acide chlorhydrique. Nous avons rappelé plus haut que l'œdème de stase veineuse obtenu chez le lapin par compression de la base de l'oreille, n'est pas alexique ; or, il contient très peu de globuline (Kemp).

On n'a pu déterminer le siège de la production de l'alexine ni le rôle qu'elle assume dans la physiologie normale de l'organisme. On a cru longtemps qu'elle était fabriquée par les leucocytes, mais les principes bactéricides qu'on peut extraire de ces cellules ne s'identifient pas avec elle. L'alexine existe à l'état libre non seulement dans le sérum issu de la coagulation, mais aussi, selon toute vraisemblance, dans le plasma circulant. En effet le plasma incoagulable obtenu par centrifugation de sang oxalaté au sortir de l'artère contient sensiblement autant d'alexine que le sérum.

Soigneusement préservé de toute souillure par le suc de tissus, le sang d'oiseau ne se coagule comme on sait que très lentement et fournit par centrifugation un plasma fluide, lequel est alexique. Le sérum des embryons et des nouveau-nés est remarquablement pauvre en alexine.

G. — Antialexines, anti-anticorps.

Etant donné qu'on peut immuniser les animaux contre les matériaux protéiques des sérums provenant d'espèces différentes, il n'est pas surprenant que les immunsérums ainsi obtenus soient capables d'abolir l'activité des principes humoraux protecteurs que l'immunité considère, anticorps et alexine notamment, et qui peuvent exister dans le sérum antigène. Bordet obtint tout d'abord de tels antisérums en injectant à des lapins de petites doses de sérum hémolytique, toxique pour ces animaux, fourni par des cobayes immunisés contre le sang de lapin. Le sérum des lapins ainsi traités neutralise d'une part la sensibilisatrice et l'agglutinine, d'autre part l'alexine de cette hémolysine de cobaye. On a soin de le chauffer à 56° pour le dépouiller de son alexine propre. Mélangé dans ces conditions à du sérum frais de cobaye (alexine) il empêche celui-ci de lyser soit des globules, soit des vibrions cholériques sensibilisés par l'immunsérum correspondant. Grâce à des expériences de ce genre, on établit que l'action antialexique est spécifique par rapport à l'espèce animale, c'est-à-dire que, dans l'exemple cité, elle s'adresse uniquement à l'alexine de cobaye. Donc les alexines d'espèces différentes ne sont pas complètement identiques.

Le sérum de poule normale est doué, vis-à-vis des hématies de lapin, d'un pouvoir agglutinant et hémolytique particulièrement prononcé Mais le sérum de lapin immunisé contre le sang de poule préserve les globules de lapin contre les substances actives du sérum de poule, sans agir aucunement par exemple sur un sérum hémolytique provenant du cobaye. On remarque l'analogie que ces sérums abolissant l'influence délétère d'autres sérums présentent avec les sérums antitoxiques vis-à-vis du sérum d'anguille (Camus et Gley), du venin de serpent, etc.

Comme les sérums normaux renferment non seulement de l'alexine, mais aussi des principes analogues aux anticorps d'immunsérums quoique en général beaucoup moins actifs, on peut obtenir des antisensibilisatrices et des antiagglutinines en injectant du sérum normal d'espèce A à un animal d'espèce différente B (Pfeiffer et Friedberger). On obtient ainsi un antisérum qui n'agit que sur les anticorps de l'espèce A, mais qui, chose remarquable, neutralise tous les anticorps, impressionnant soit des globules, soit des microbes, que l'espèce A est capable de produire par immunisation (Pfeiffer et Friedberger, Bordet). Le sérum antisensibilisateur en question est même capable de désensibiliser des globules rouges qui ont subi déjà le contact du sérum hémolytique approprié, chauffé à 56°, et provenant de l'espèce A (Bordet). Par exemple, des globules de bœuf traités par le sérum

chauffé à 56° de lapin immunisé contre le sang de bœuf perdent l'aptitude à se laisser lyser par le sérum frais de cobaye si on a soin, avant de les immerger dans ce dernier liquide, de les mélanger à du sérum (chauffé à 56°) de cobaye immunisé contre le sérum de lapin neuf ; bien entendu, le sérum chauffé de cobaye non immunisé ne produit aucunement cet effet. Si l'on considère que la sensibilisatrice hémolytique est un poison pour le globule rouge, ce fait démontre qu'une antitoxine peut neutraliser *in situ*, un poison qui s'est déjà fixé sur un élément cellulaire.

En somme, il s'agit dans ces expériences de véritables anticorps, et l'on conçoit que des anti-antitoxines ou des antisensibilisatrices soient susceptibles de favoriser l'action des poisons microbiens ou des microbes. Par exemple, un lapin qui a été déjà injecté de sérum normal de cheval n'est plus protégé aussi bien qu'un lapin neuf, par le sérum antidiphtérique de cheval, contre la toxine diphtérique (Dehne et Hamburger). Semblablement, un cobaye qui a déjà reçu du sérum de chèvre n'est plus aussi efficacement protégé, contre la péritonite cholérique, par le sérum anticholérique de chèvre (Pfeiffer et Friedberger).

H. — Sérums cytotoxiques.

On peut obtenir des immunsérums actifs vis-à-vis de cellules autres que les globules rouges, notamment les leucocytes, les épithéliums vibratiles, les spermatozoïdes, les plaquettes sanguines etc., éléments que l'on peut étudier commodément *in vitro* et que l'on peut injecter à des espèces étrangères. Sous l'action des immunsérums, on observe la lyse des leucocytes ou des plaquettes, l'immobilisation des cils vibratiles ou des spermatozoïdes ; le mode d'action de ces sérums est calqué sur celui des sérums hémolytiques ; toujours deux substances interviennent, l'alexine et une sensibilisatrice spécifique. Dans le cas des spermatozoïdes, on réussit à obtenir un anticorps, même lorsqu'on introduit ces éléments dans le péritoine de l'animal dont ils proviennent, il s'agit donc d'un autoanticorps (Metalnikoff) ; à vrai dire les spermatozoïdes ne sont pas lésés *in vivo*, car l'alexine ne parvient pas jusqu'à ces éléments.

Le sérum antiplaquettes (Lesourd et Pagniez) possède la curieuse propriété de faire apparaître du purpura lorsqu'on l'injecte à l'animal sensible (Ledingham).

En vue d'obtenir des immunsérums organotoxiques, on a injecté à des animaux d'espèce différente, des broyages de foie, rein, cerveau, pancréas, etc. On espérait obtenir de la sorte des sérums atteignant spécifiquement et exclusivement un organe donné et dont l'injection aurait déterminé des perturbations susceptibles de jeter plus de lumière sur les fonctions physiologiques de cet organe. Mais ce mode d'investigation ne s'est pas montré aussi fécond qu'on l'escomptait, soit que l'immunsérum n'attaquât pas avec l'intensité voulue, dans l'organe considéré, le principe fonctionnellement caractéristique, soit que les désordres créés fussent

trop fugaces, soit que par défaut de spécificité stricte, d'autres tissus fussent également endommagés. Ce dernier cas se présente souvent, les organes divers possédant des antigènes communs, notamment des antigènes sanguins. Ainsi la plupart des sérums obtenus par injection d'organes sont hémolytiques. A vrai dire, De Meyer a paré à cet inconvénient en mélangeant tout d'abord l'immunsérum qu'il étudiait, c'est-à-dire le sérum antipancréatique, à des globules rouges de même espèce que l'organe injecté. Dans ces conditions l'immunsérum dépouillé de ses anticorps actifs sur les globules était mieux toléré. De Meyer a pu créer ainsi chez les animaux un diabète durable ; il convient de signaler néanmoins que le sérum hémolytique provoque aussi de la glycosurie. Ce sérum neutralise en effet le ferment glycolytique du sang, d'où hyperglycémie et glycosurie consécutive. Demoor et Van Lint ont obtenu un sérum thyroïdotoxique. De nombreux auteurs ont signalé des lésions et des troubles fonctionnels du foie, du rein, de l'estomac, consécutifs à l'injection des immunsérums appropriés.

I. — Pouvoir opsonique.

Le pouvoir opsonique existe déjà, en règle générale, dans les sérums normaux, mais il est beaucoup plus prononcé dans les immunsérums. S'il s'agit d'un sérum neuf, on constate d'habitude que le chauffage à 56° l'affaiblit considérablement ou même l'abolit. S'il s'agit d'immunsérums, cette température exerce également sur cette qualité du sérum une influence préjudiciable mais qui toutefois ne la fait pas disparaître. D'autre part, un immunsérum affaibli par le chauffage récupère ses propriétés par addition de sérum normal frais peu actif par lui-même. On déduit de ces faits que les anticorps très actifs d'immunsérums possèdent par eux-mêmes un pouvoir opsonique net, mais que la collaboration de l'alexine renforce très sensiblement leur activité. Il devient ainsi très vraisemblable que les anticorps opsonisants essentiels se confondent avec les sensibilisatrices. Toute influence capable de priver un sérum de son alexine, par exemple le contact avec des antigènes chargés d'anticorps, déprime fortement le pouvoir opsonique (Muir et Martin).

J. — Conglutination et auxilysines.

L'accolement des éléments opsonisés au cytoplasme leucocytaire ou aux plaquettes est une manifestation de l'affinité de contact, il s'agit d'un phénomène d'adsorption. Or, les antigènes chargés de sensibilisatrice et d'alexine peuvent témoigner d'affinité d'adsorption non seulement vis-à-vis de cellules, mais aussi à l'égard de certains colloïdes existant dans le sérum. C'est ce qui résulte des constatations de Bordet et Gay, Bordet et Streng relatives au phénomène que ces auteurs ont appelé conglutina-

tion. Dans le sérum de bœuf notamment existe une matière qui résiste au chauffage à 56° et qui possède la curieuse propriété d'être absorbable par les globules rouges chargés de sensibilisatrice et d'alexine, tandis qu'elle reste libre si on la met en présence soit de globules rouges normaux, soit de globules rouges traités uniquement par la sensibilisatrice ; le concours de l'alexine est indispensable pour modifier les propriétés de contact des globules en leur conférant le pouvoir adsorbant à l'égard de la substance en question présente dans le sérum de bœuf. Or, la fixation de cette substance sur les globules sensibilisés et alexinés a pour effet de favoriser leur hémolyse tout en les agglomérant en amas très volumineux (conglutination). Il est des espèces animales dont l'alexine ne manifeste qu'une énergie hémolytique modérée notamment vis-à-vis de certains globules. Ainsi l'alexine de cheval, bien qu'étant susceptible de se fixer sur les globules sensibilisés de bœuf ou de cobaye, ne les détruit que très difficilement. Dans ces conditions l'influence adjuvante du sérum de bœuf se fait sentir très vivement ; dès qu'on l'ajoute à un mélange de sérum frais de cheval et de globules sensibilisés, ceux-ci s'agglomèrent violemment puis s'hémolysent. Le fait que le sérum de bœuf chauffé à 56° favorise l'influence lytique du sérum frais de cheval avait été constaté, mais inexactement interprété, par Ehrlich et Sachs.

Dans la suite, Streng a pu démontrer que les données ci-dessus résumées s'appliquent aussi bien aux microbes qu'aux globules ; en outre, il a retrouvé dans le sérum d'autres ruminants une matière tout à fait analogue à celle du sérum de bœuf. Des principes fort semblables, résistant au chauffage à 56° et facilitant le travail lytique de l'alexine se rencontrent d'ailleurs dans le sérum de nombreux animaux ; Manwaring les a qualifiés auxilytiques. Comme la matière étudiée dans le sérum de bœuf, ils ne sont absorbés que par les éléments chargés de sensibilisatrice et d'alexine (Gengou). Or, divers auteurs ont émis l'idée que l'alexine est constituée non seulement du chaînon central et du chaînon terminal dont il a été question plus haut, mais aussi d'un troisième composant qui précisément résiste au chauffage à 56°. Il semble bien résulter des recherches de Meguro que ce troisième composant s'identifie avec les auxilysines.

PRINCIPES ACTIFS DES SÉRUMS NORMAUX

Analogies avec les immunsérums. — La comparaison des sérums normaux et des immunsérums offre un vif intérêt. C'est à propos des sérums normaux qu'il faudrait étudier l'alexine, puisqu'elle préexiste à l'immunisation et se rencontre en abondance sensiblement égale dans le sérum des animaux neufs et dans celui des vaccinés. Mais nous l'avons considérée déjà pour la raison qu'elle opère beaucoup mieux lorsque les antigènes sont touchés par l'anticorps spécifique, et nous allons voir que la notion d'une collaboration de l'alexine et de l'anticorps, qui avait été éta-

blie déjà pour les immunsérums, se vérifia aussi pour les sérums neufs. Le pouvoir sensibilisateur existe en effet dans les sérums normaux ; en général beaucoup moins prononcé que dans les immunsérums, il se manifeste avec une intensité très inégale selon l'espèce animale et la nature de l'antigène. Ainsi le vibrion cholérique est nettement impressionné par une sensibilisatrice existant dans le sérum de cheval neuf ; mélangé à celui-ci et introduit ensuite dans le péritoine d'un cobaye neuf, il s'y transforme nettement en granules (Pfeiffer) ; ce fait peut s'observer aussi *in vitro* lorsqu'on porte les vibrions dans un mélange de sérum de cheval et de sérum de cobaye neuf. L'hémolyse provoquée par les sérums normaux comporte, comme l'hémolyse spécifique, l'intervention des deux substances. Par exemple, le sérum de cobaye est à peine hémolytique pour les globules de chèvre, le sérum de lapin l'est davantage, et cette supériorité tient à ce qu'il renferme une sensibilisatrice plus puissante par rapport à ces globules. En effet, le sérum de lapin rendu inactif par chauffage à 56° récupère son activité première par addition de sérum frais de cobaye qui fournit de l'alexine. Mais le mélange de sérum chauffé de lapin et de sérum frais de cobaye ne manifeste plus ce pouvoir hémolytique si, avant de le préparer, on a traité le sérum chauffé de lapin par des globules de chèvre, c'est-à-dire si on l'a dépouillé de sa sensibilisatrice (Ehrlich et Morgenroth) ; de nombreux exemples analogues ont été signalés.

La lyse obéit donc aux mêmes lois, qu'il s'agisse d'un sérum neuf ou d'un sérum de vacciné ; dans les nombreux cas étudiés elle comporte le concours d'une sensibilisatrice et la fixation de l'alexine. Seulement comme l'activité des sensibilisatrices normales est en général médiocre, cette absorption d'alexine n'est d'habitude que fort partielle et souvent négligeable. Par exemple, le sérum de cobaye qui n'hémolyse que faiblement les globules de lapin, conserve une fraction importante de son alexine même lorsqu'on le traite par une forte dose de ces hématies ; après centrifugation, le liquide surnageant qui s'est nettement teinté d'hémoglobine, n'hémolyse plus la moindre trace de globules de lapins normaux, mais détruit encore très activement ces mêmes globules sensibilisés par l'immunsérum approprié. Ceci démontre que les sensibilisatrices des sérums neufs et celles d'immunsérums se distinguent par l'énergie de l'affinité pour l'alexine qu'elles confèrent aux antigènes (Bordet). Toutefois, il est des cas où les sensibilisatrices de sérums neufs sont remarquablement puissantes ; ainsi le sérum de chien sensibilise très fortement le charbon atténué et provoque, en présence de ce germe, une absorption totale de l'alexine (Malvoz) ; il agit semblablement sur les globules de lapin qu'il hémolyse d'ailleurs très énergiquement.

Peu après la découverte du pouvoir agglutinant des immunsérums, Bordet, Gruber constatèrent que cette propriété existe parfois très nettement dans les sérums neufs : par exemple, le sérum de cheval agglutine à dose assez faible les bacilles typhique, cholérique, etc. Landois avait

observé autrefois que les globules rouges s'agglutinent souvent en amas lorsqu'on les transporte dans un sérum d'espèce différente. Le phénomène est parfois très intense ; c'est le cas notamment du sérum de poule ou d'oie et des globules de lapin. Il semble d'ailleurs assez capricieux : on constate par exemple qu'un sérum tel que celui de poule agglutine avec une énergie très inégale des globules d'espèces pourtant assez voisines (lapin et cobaye) ou bien encore que les sérums de deux espèces voisines, poule et pigeon par exemple, agglutinent des globules étrangers, tels ceux du lapin, avec une intensité très différente. Les pouvoirs agglutinant et lytique se rencontrent très fréquemment dans les humeurs des vertébrés inférieurs et des invertébrés.

Isoactivité normale. — Chose remarquable, le sérum de certains individus normaux se montre parfois agglutinant et même lytique, pour les globules d'autres individus de même espèce ; ce fait s'observe notamment chez l'homme (Maragliano, Landsteiner) c'est l'isoactivité normale, dont il est essentiel de tenir compte en cas de transfusion. Des accidents graves se produiraient si les globules du donneur se laissaient agglutiner par le plasma du récepteur. Lorsqu'on étudie à cet égard, comme l'ont fait Landsteiner, Decastello et Sturli, Jansky, Moss, etc., le sang d'un grand nombre de sujets, on arrive à cette conclusion que les individus peuvent être répartis en quatre catégories. Les choses se passent comme s'il pouvait exister dans le sérum deux agglutinines différentes, auxquelles correspondent respectivement deux matières globulaires agglutinables (antigènes ou récepteurs) également distinctes. Bien entendu, il n'est pas possible qu'un sujet possède à la fois telle agglutinine et l'antigène qui correspond à celle-ci, mais il peut posséder l'une des agglutinines et l'antigène qui correspond à l'autre, ou bien encore il peut être porteur, soit des deux agglutinines à condition d'être exempt des deux antigènes, soit des deux antigènes à condition d'être exempt des deux agglutinines, et c'est ainsi que quatre groupes se constituent. Désignons, pour le globule G, l'absence d'antigène par G*o*, la présence des deux antigènes ou de l'un deux par G*ab*, G*a*, G*b*. De même, pour le sérum S et les agglutinines, nous notons S*o*, S*ab*, S*a*, S*b*, la même lettre *a* ou *b* désignant dans le sérum et dans le globule l'agglutinine et l'antigène qui se correspondent. Les quatre groupes sont alors constitués comme suit : G*o*, S*ab* (I) ; G*a*, S*b* (II) ; G*b*, S*a* (III) ; G*ab*, S*o* (IV). Il est clair que le sang des personnes du groupe I (donneurs universels) peut être injecté à n'importe qui, puisqu'il s'agit d'un sang dont les globules, ne possédant ni l'un ni l'autre des antigènes nécessaires, ne sont agglutinables par aucun sérum humain. Au contraire le sang des personnes du groupe IV ne peut être administré qu'aux individus appartenant au même groupe.

Il importe en cas de transfusion de juger de la compatibilité du donneur et du récepteur, ce qui revient à déterminer le groupe auquel ils appartiennent. Or, chaque groupe se reconnaît à ses globules : il suffit

donc d'éprouver le comportement des deux sangs (une goutte de sang dilué vis-à-vis de deux sérums (une goutte) dont on possède une provision et qui proviennent de personnes appartenant aux groupes II et III ; on voit ainsi que les globules du groupe I ne réagissent pas, tandis que les globules des autres groupes s'agglutinent soit par l'un des sérums, soit par l'autre, soit (groupe IV) par les deux. Les globules sont des indicateurs commodes, mais il est fort probable que d'autres cellules de l'organisme sont atteintes par des sérums isoactifs, c'est-à-dire que l'incompatibilité des sérums et des cellules n'existe pas seulement pour les globules ; il y a lieu d'y songer aussi à propos des greffes notamment. Approximativement, le pourcentage des individus appartenant aux groupes I, II, III, IV, est de 40, 35, 15, 5. On a étudié (L. et H. Hirschfeld) la répartition des antigènes globulaires *a* et *b* chez les diverses races, *a* est prépondérant chez les Européens, *b* chez les Asiatiques et les Africains. D'après von Dungern et Hirschfeld, Ottenberg, Morgan, on retrouve dans l'hérédité des caractères des globules, l'influence des lois mendéliennes. Quant aux isoagglutinines normales, on ignore leur raison d'être physiologiques : d'une façon générale d'ailleurs, la signification dans l'organisme des anticorps normaux est très obscure. C'est quelque temps après la naissance que ces principes deviennent abondants dans le sang ; le sérum du fœtus et du nouveau-né n'en contient guère ; il semble donc qu'à un moment donné ces principes aient un rôle à jouer.

Autoactivité. — Le pouvoir isoagglutinant du sérum est souvent plus prononcé au cours de certaines maladies, telles la malaria, la maladie du sommeil, etc. Parfois même on constate de l'autoagglutination des globules ; dans un cas très remarquable, celui de l'hémoglobinurie paroxystique, on observe que le refroidissement peut provoquer de l'autohémolyse ; il s'agit, selon les recherches de Landsteiner et Donath, d'une sensibilisatrice particulière offrant ce caractère singulier (et qui la distingue nettement des anticorps ordinaires) de ne s'unir aux globules qu'à la faveur d'un abaissement de la température ; les cellules deviennent dans ces conditions accessibles à l'influence lytique de l'alexine ; à la température normale de 37° un principe antagoniste s'opposerait à la combinaison (Widal, Rostaine, Abrami et Brissaud).

Immunisations occultes. — Les sérums normaux possèdent parfois un pouvoir antitoxique appréciable ; Roux et Martin ont reconnu que le sérum de cheval est parfois doué d'un certain pouvoir neutralisant vis-à-vis du poison diphtérique, il peut se comporter de même à l'égard d'autres poisons microbiens (hémolysine vibrionienne, etc.).

Quand le sérum d'animal neuf impressionne des cellules étrangères, par exemple lorsqu'on voit le sérum de poule agglutiner et hémolyser les globules de lapin, on peut être certain, qu'il s'agit vraiment d'anticorps normaux, et non pas d'anticorps acquis à la faveur d'une immunisation insoupçonnée. Mais dans le cas d'anticorps actifs vis-à-vis de produits

microbiens, on peut être exposé à considérer comme normaux des anticorps qui en réalité sont dus à une vaccination passée inaperçue. Chez de nombreux sujets qui n'ont jamais été atteints de diphtérie caractérisée, on constate une certaine antitoxicité du sérum; ce fait a pu être établi grâce à l'épreuve dite de Schick. Si l'on injecte dans la peau de l'homme une très petite quantité de toxine diphtérique (1/50 de la dose mortelle pour le cobaye de 250 grammes), on constate chez les sujets sensibles l'apparition d'une infiltration œdémateuse entourée d'une auréole rouge. Aucun effet ne s'observe chez d'autres individus, et l'on trouve que le sérum de ceux-ci est légèrement antitoxique. Or, il ne s'agit pas d'un anticorps normal. L'antitoxicité résulte de contaminations bacillaires qui souvent ne provoquent que des accidents très légers. En effet, tandis que les anticorps normaux sont peu abondants chez le nouveau-né et augmentent en quantité dans la suite, l'épreuve de Schick est très généralement négative peu après la naissance et devient positive au bout de quelques mois. La résistance fugace des nouveau-nés est due à la transmission placentaire de l'antitoxine maternelle. Au fur et à mesure que l'enfant grandit, l'immunisation active contre la diphtérie a des chances de s'effectuer, de sorte que la minorité seulement des jeunes gens et des adultes réagissent positivement.

Pouvoir opsonique. — Nous avons dans les pages précédentes considéré le pouvoir opsonique et signalé que les sérums normaux n'en sont pas dépourvus, bien qu'étant à cet égard beaucoup moins actifs en général que les immunsérums. Ils doivent cette propriété à l'alexine et aux sensibilisatrices normales.

Antitrypsine. — On sait qu'en règle générale le sérum contrarie nettement l'action des ferments protéolytiques, notamment de la trypsine, et aussi du ferment lab. Mais il n'est pas certain que le principe responsable de cette influence antagoniste doive être rangé dans la catégorie des anticorps; il n'y a donc guère lieu de le considérer ici.

Spécificité des anticorps normaux. — Dans quelle mesure les anticorps normaux se rapprochent-ils des anticorps que l'immunisation fait apparaître ? Nous avons signalé qu'ils se comportent sensiblement comme eux vis-à-vis du chauffage et qu'ils sont également absorbables par les éléments qu'ils impressionnent. Mais un caractère essentiel des anticorps d'immunsérums est de s'unir exclusivement à l'antigène correspondant et de produire ainsi des effets spécifiques. Si l'on vaccine un animal à la fois contre les bacilles typhique et cholérique, le sérum obtenu ne se dépouille, par contact avec l'un de ces microbes, que des anticorps correspondant à celui-ci. Or, le sérum de cheval neuf agglutine divers microbes, notamment ceux qui viennent d'être cités. Mélangé à des bacilles typhiques, dont on le sépare ensuite par centrifugation, il n'agglutine plus de nouveaux bacilles identiques mais n'a pas perdu le

pouvoir agglutinant pour les vibrions cholériques. Vice-versa, mis en présence de vibrions cholériques, il devient inactif pour ceux-ci tout en gardant ses propriétés vis-à-vis du bacille typhique (Bordet). On peut reproduire, avec le même résultat, cette expérience en remplaçant les bacilles par diverses espèces de globules rouges (Malkoff). On est donc contraint d'accepter que les sérums neufs capables d'impressionner des antigènes différents se comportent comme s'ils contenaient de nombreux anticorps distincts et spécifiques. On pourrait objecter peut-être qu'il s'agit d'un seul et même principe pouvant se trouver à des états physiques différents, la spécificité étant en rapport avec les propriétés physiques plutôt qu'avec la constitution chimique. Mais si cette remarque était fondée, ce qu'on ignore d'ailleurs, elle pourrait s'appliquer aussi bien aux anticorps d'immunsérums, de sorte qu'en tout cas les anticorps, qu'ils appartiennent à des sérums normaux ou soient engendrés par la vaccination, ont tous des droits égaux à être considérés comme spécifiques. L'essentiel, et ce fait n'est pas contestable, c'est que leurs combinaisons le sont.

Rapports de filiation des anticorps. — On pourrait dans ces conditions imaginer que la vaccination se borne à déterminer la surproduction d'un anticorps normal préexistant, celui qui est le mieux approprié à l'antigène administré ; de sorte que la modification créée par l'immunisation ne serait que quantitative. Cette hypothèse se heurte à des difficultés. Si, comme l'ont fait Landsteiner et Reich, on compare à un anticorps d'immunsérum l'anticorps normal actif sur le même antigène, on trouve que les affinités manifestées par l'anticorps normal sont en règle générale moins énergiques, qu'il se combine plus lentement à l'antigène et constitue avec lui des complexes plus facilement dissociables. Aussi l'opinion la plus plausible est-elle qu'il existe en réalité entre les sérums neufs et les immunsérums, pour ce qui concerne les anticorps, des différences d'ordre qualitatif, c'est-à-dire que la vaccination fait apparaître des principes vraiment nouveaux.

Matières bactéricides non alexiques. — Parmi les principes qui dans le sérum neuf sont en rapport avec l'immunité, l'alexine et les anticorps sont ceux qu'il y a lieu de considérer le plus attentivement. Mais le sérum normal peut témoigner de certaines propriétés qui dépendent de principes différents. Nous avons signalé déjà l'activité lytique si prononcée que diverses sécrétions, larmes, mucus nasal, lait de femme, blanc d'œuf, etc., manifestent à l'égard de nombreux microbes saprophytes et qui se retrouve aussi, à un certain degré, dans le sérum. D'autre part, Behring avait signalé dès 1888, que le sérum de lapin et surtout celui de rat exercent une forte influence destructive sur les microbes du charbon et quelques bactéries voisines. Le principe actif n'est pas l'alexine, car le sérum de rat, chauffé à 56°, perd complètement le pouvoir de transformer en granulations le vibrion cholérique sensibilisé tout en étant encore capable

de détruire le microbe du charbon (Bordet); cette propriété ne disparaît que vers 65° (Sawtchenko). Du sang recueilli en tube paraffiné donne par centrifugation un plasma limpide qui par coagulation ultérieure fournit un sérum beaucoup moins actif sur le bacille du charbon que le sérum issu de la coagulation du sang complet (Gengou); le principe vient des leucocytes et peut-être aussi (Gruber et Futaki) des plaquettes. La nature de tels principes bactéricides distincts de l'alexine est encore très mal connue.

L'ANTIGÈNE

Toute substance capable de faire apparaître dans le sérum des anticorps spécifiques est qualifiée antigène. L'antigène dont l'injection engendre l'anticorps possède aussi la propriété de s'unir à celui-ci, c'est-à-dire de fonctionner comme récepteur. On conçoit l'intérêt des recherches qui visent à déterminer la nature de ces substances et à les obtenir à l'état pur. Les questions qui se posent immédiatement sont de savoir, d'abord à quelle catégorie de matières appartiennent les substances aptes à se comporter comme antigènes ; ensuite, si les termes de récepteur et d'antigène sont nécessairement synonymes, c'est-à-dire s'il n'est point de matière capable de s'unir à l'anticorps sans être douée de la qualité antigénique, enfin, si un antigène unique est susceptible de faire apparaître, soit un anticorps également unique, soit plusieurs anticorps se distinguant par les modifications que respectivement ils lui impriment.

Unité de l'anticorps. — Concernant ce dernier point, nous avons signalé déjà que si l'on injecte un antigène à l'état de substance unique et pure, aucune raison n'incite à croire qu'il se formera plusieurs anticorps différents, car on conçoit qu'un même antigène puisse se modifier à divers points de vue sous l'action d'un seul anticorps, les changements qu'il subit de la sorte dépendant de sa nature propre et de ses aptitudes. On conçoit par exemple qu'une toxine puisse à la fois être rendue inoffensive et se précipiter, ou bien qu'un albuminoïde qui se floculé, acquière en même temps l'avidité pour l'alexine. D'autre part, rien n'empêche que des antigènes nettement différents à certains égards ne soient susceptibles de subir sous l'action des anticorps appropriés les mêmes modifications ; par exemple les bacilles typhique et coquelucheux sont tous deux agglutinables par le sérum correspondant, mais la matière microbienne dont ce phénomène dépend est beaucoup plus thermolabile dans le cas du bacille coquelucheux ; chauffé à 56°, celui-ci n'est plus agglutinable tandis que le bacille typhique l'est encore.

Récepteurs non antigènes. — Qu'une substance capable de faire apparaître un anticorps c'est-à-dire de fonctionner comme antigène soit toujours douée de la qualité réceptrice, c'est-à-dire de l'aptitude à s'unir à

cet anticorps, le fait n'est pas douteux. Mais on a très longtemps admis implicitement l'inverse, c'est-à-dire que toute substance se comportant comme récepteur possède nécessairement aussi le pouvoir antigénique. Or il est aujourd'hui démontré que cette opinion est trop absolue. Si l'on injecte à des lapins des broyages d'organes de rein, par exemple, de certains animaux, notamment du cobaye, on obtient comme l'a montré Forssman, des sérums doués de propriétés remarquables sur lesquelles nous reviendrons à propos de la spécificité, et dont l'étude a conduit à la découverte de ce fait intéressant, que de tels sérums précipitent les suspensions de lipoïdes obtenus par extraction alcoolique des organes en question, et leur confèrent aussi le pouvoir d'absorber l'alexine (Sordelli et Pico, Sachs et Guth, Taniguchi) ; il est donc acquis que des matières lipoïdiques offrant les caractères de solubilité de la lécithine (notamment la solubilité dans l'alcool et l'éther, et l'insolubilité dans l'acétone) peuvent fonctionner comme récepteurs. Mais l'injection au lapin de ces lipoïdes extraits des organes ne donne pas lieu à la production d'anticorps ; ils ne fonctionnent pas comme antigènes. L'interprétation la plus vraisemblable, défendue surtout par Landsteiner, est que la qualité antigénique appartient à un complexe, existant dans les organes, de lipoïdes et de protéiques, mais que, une fois produit grâce à l'injection de l'organe, l'anticorps peut réagir avec les constituants isolés de ce complexe, c'est-à-dire avec les lipoïdes que l'extraction alcoolique a séparés. Antérieurement déjà, Bang et Forssman avaient retiré des globules rouges un principe soluble dans l'alcool, et qui n'est pas antigène tout en étant capable de s'unir à la sensibilisatrice. On peut extraire de certains microbes tel le bacille tuberculeux des lipoïdes qui fonctionnent comme récepteurs pour les anticorps. On peut même (Nègre et Boquet) les utiliser pour le sérodiagnostic fondé sur la fixation de l'alexine.

Remarquons-le en passant, le fait qu'un récepteur peut n'être pas antigène contribue à montrer combien est inexacte la théorie, d'ailleurs actuellement périmée, qu'Ehrlich a émise pour rendre compte de la production des anticorps spécifiques. D'après cette hypothèse, toute substance apte à se comporter comme antigène est capable aussi de s'unir à certains constituants cellulaires. Pour exprimer le fait que cette combinaison s'effectue, il est bien entendu indifférent de dire, soit que les constituants cellulaires saturent les récepteurs de l'antigène, soit (selon la terminologie d'Ehrlich) que ces constituants se comportent comme récepteurs vis-à-vis de l'antigène. Or, la cellule dont les récepteurs ont été ainsi captés par l'antigène tend à rétablir sa composition chimique normale, c'est-à-dire à reproduire de nouveaux récepteurs identiques, en remplacement de ceux dont l'antigène s'est emparé. Mais l'effort qu'elle réalise dépasse les besoins, de telle sorte que, au cours de l'immunisation, les récepteurs régénérés, bientôt surabondants, sont éliminés par les cellules dans les humeurs, où ils constituent ce que nous appelons l'anticorps spécifique. Par conséquent, selon cette hypothèse, l'anticorps n'est qu'un récepteur

cellulaire combinable à l'antigène ; il en résulte que toute substance capable de s'unir à l'anticorps ou, si l'on préfère, de se comporter comme récepteur à l'égard de l'anticorps) doit être capable aussi de déclancher l'élaboration de ce principe actif, puisque la théorie identifie l'anticorps aux récepteurs cellulaires. Or, nous venons de voir que des lipoïdes aptes à réagir typiquement avec l'anticorps ne possèdent pas la qualité antigénique.

Nature, isolement et propriétés des antigènes. — Quelques auteurs ont à vrai dire cru pouvoir admettre que certains lipoïdes se comportent comme antigènes, mais ce résultat n'a pu être nettement confirmé. Une cause d'erreur importante consiste en ce que les protéiques s'accolent volontiers aux lipoïdes, et grâce à ce phénomène d'adsorption, accompagnent aisément ceux-ci, au moins en faible quantité, dans les dissolvants tel l'alcool. Or, il suffit souvent de quantités extrêmement minimes d'antigène protéique pour donner lieu à l'apparition d'anticorps.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on peut considérer comme établi que seuls les protéiques, ou bien encore les complexes que les protéiques forment avec d'autres matières, tels les lipoïdes ou même, selon Heidelberger et Avery, certains polysaccharides, sont antigènes ; cette qualité semble donc bien être le monopole de substances colloïdales à très grosse molécule. Très généralement, il faut aussi que ces matières soient étrangères à l'organisme auquel on les injecte ; le sérum de cobaye est antigène pour le lapin, mais non pour le cobaye.

Le matériel antigénique qu'on injecte aux animaux, cultures microbiennes, humeurs ou cellules d'autres espèces, etc., est en général de composition très complexe. Il faut donc tout d'abord, procédant à un travail d'analyse, en séparer les divers composants, dont on éprouve ensuite la valeur antigénique et la qualité réceptrice. C'est ainsi qu'Ide et Leblanc ont préparé des précipitines en injectant les constituants albuminoïdes du sérum, euglobuline, pseudo-globuline, albumine, et Bordet a obtenu la sensibilisatrice en injectant les stromas des globules rouges laqués par l'eau distillée, tandis que le liquide, chargé d'hémoglobine, que la centrifugation sépare, ne développe pas l'anticorps. De plus, on peut tenter d'isoler les constituants du stroma ; si on les traite par l'alcool, ils gardent le pouvoir antigénique, tandis que les lipoïdes extraits n'ont pas cette propriété. Les procédés classiques de séparation des matières albuminoïdes, notamment l'emploi de l'alcool ou du sulfate d'ammoniaque, ont été appliqués à l'étude des filtrats de cultures microbiennes en bouillon ; grâce à ces réactifs, on peut aux dépens d'une culture de bacille typhique par exemple, obtenir un précipité fonctionnant comme antigène et récepteur (Pick). Certains albuminoïdes animaux peuvent être obtenus à un état satisfaisant de pureté, tels sont le fibrinogène, la caséine, l'albumine cristallisée de l'œuf, laquelle a été étudiée au point de vue antigénique par Welis et Osborne. Il en est de même de divers albuminoïdes d'origine végétale susceptibles de cristallisation, la protéine de la noix de Para, l'édestine du chanvre,

la phaséoline extraite des haricots, etc. ; certains protéiques végétaux se distinguent par leur solubilité dans l'alcool assez concentré, ce qui facilite l'extraction ; telles sont la gliadine du seigle et du froment, la zéine du maïs, l'hordéine de l'orge, etc.

On a beaucoup cherché à obtenir à l'état pur les toxines et les venins dont les qualités antigéniques permettent l'obtention d'antitoxines. Etant donné que ces matières agissent à dose extrêmement faible et n'existent souvent qu'en quantité pondéralement très minime dans les liquides actifs, leur isolement comporte de grandes difficultés qu'accroît encore le fait qu'elles sont souvent très altérables. Nous ne pourrions entrer ici dans le détail des techniques employées par exemple par Stillmark, Jacoby, Osborne, Mendel et Harris pour l'extraction de la ricine, par Faust pour celle des venins de serpents. La composition des produits obtenus reste obscure, de même que celle des toxines diphtérique et tétanique.

D'autre part, on s'est attaché à l'étude des modifications que divers agents physiques et chimiques impriment aux antigènes. Pour ce qui concerne les altérations que les antigènes peuvent subir sous de telles influences, deux éventualités sont possibles. Ou bien le pouvoir antigénique disparaît, ou bien il se maintient tout en se modifiant, en ce sens que l'antigène injecté à l'animal ne donne plus lieu à l'apparition des mêmes anticorps ; il est superflu de souligner l'intérêt de semblables métamorphoses, puisqu'elles permettent l'obtention de nouveaux anticorps, capables de distinguer, de l'antigène primitif, l'antigène désormais transformé. En vertu de la spécificité, le changement subi par l'antigène s'est en quelque sorte réflété sur l'anticorps qui lui correspond désormais. Mieux vaut envisager ces données lorsque nous traiterons de la spécificité. Bornons-nous pour l'instant à signaler quelques influences susceptibles d'abolir le pouvoir antigénique ; notons d'ailleurs que vis-à-vis de plusieurs de ces agents, tous les antigènes ne se comportent pas de façon identique.

La digestion peptique ou tryptique enlève au blanc d'œuf, au sérum, à la caséine, à diverses toxines, aux globules rouges, le pouvoir d'engendrer des anticorps et de réagir avec eux ; les protéiques microbiens sont parfois plus résistants, mais on sait que la facilité avec laquelle les albuminoïdes se laissent attaquer par les ferments est variable, certains d'entre eux sont nettement réfractaires, c'est le cas de la substance amyloïde, de la kératine, qui peuvent se comporter comme antigènes, et aussi, parmi les protéiques végétaux, de l'hordéine.

Le chauffage à 100° produit des effets variables selon l'antigène : souvent la qualité antigénique résiste ; tel est le cas des stromas des globules rouges, de beaucoup de microbes, des albuminoïdes animaux peu coagulables. On conçoit que le chauffage soit mieux toléré lorsqu'on opère sur des produits bien desséchés au préalable. Les protéines coagulables que le chauffage a insolubilisées ne sont généralement plus antigènes.

Parmi les antiseptiques, le chloroforme, l'éther, le formol respectent

en général les antigènes ; l'eau oxygénée, l'acide phénique les abîment souvent davantage ; les hypochlorites les modifient beaucoup. On constate assez fréquemment chez les microbes que l'antigène agglutinable est plus altérable que l'antigène qui donne lieu à l'apparition de sensibilisatrices. La plupart des protéines (albumine d'œuf, sérum, etc.) traitées par la soude caustique, perdent leur pouvoir antigénique (Wells, Ten Brœck, Landsteiner et Barron), en même temps que leur digestibilité par les ferments et leur activité optique (Dakin), bien qu'elles soient encore solubles et coagulables par la chaleur ; l'alcali agit en déterminant une transposition d'atomes au sein de la molécule. Chez beaucoup d'antigènes, les rayons ultra-violets déterminent des modifications très appréciables ; ils exercent comme le chauffage, une influence coagulante.

En somme, l'ensemble des constatations confirme la notion que les antigènes sont des albuminoïdes, et qu'ils peuvent d'ailleurs se recruter parmi des représentants très divers de ce vaste groupe, d'où la grande variété de leurs caractères et leur inégale sensibilité vis-à-vis des agents altérants. Très généralement, la simplification de la molécule entraîne la disparition de la qualité antigénique. Les acides aminés ne sont pas antigènes, et il n'est pas prouvé que les polypeptides, les protamines, les peptones et les protéoses puissent l'être. Par contre, il semble bien acquis que l'injection des plastéines que l'on peut obtenir synthétiquement aux dépens de peptones grâce à la réversibilité d'action des ferments protéolytiques, engendre des anticorps.

Les histones, l'acide nucléique, les nucléines, l'hémoglobine, ne se sont pas prêtés jusqu'ici à l'obtention d'anticorps. Divers auteurs ont consigné, en opérant sur des nucléoprotéines, des résultats positifs, dus vraisemblablement aux protéines que ces produits renferment. Bien qu'étant un albuminoïde, la gélatine n'est pas antigène ; comme elle ne contient pas de radicaux aromatiques (notamment pas de tryptophane ou de tyrosine) on a émis l'idée que ces radicaux sont essentiels à la qualité antigénique. Signalons encore que la tuberculine n'est pas antigène, en ce sens qu'on n'a pu obtenir d'immunsérum capable d'enlever à ce produit sa propriété de provoquer une réaction chez l'organisme tuberculeux.

Il convient toutefois, lorsque ne constatant point l'apparition d'anticorps on conclut à la non-existence du pouvoir antigène, de formuler cette réserve que seuls sont décelables les anticorps produisant des effets aisément perceptibles, telles l'agglutination, la fixation de l'alexine, la disparition de la toxicité, etc. Peut-être se forme-t-il parfois des anticorps que nous ne soupçonnons pas.

L'ANTICORPS

Nous nous sommes préoccupés déjà, dans les pages précédentes, de la répartition des anticorps dans l'organisme et de leur origine tant au point

de vue de la détermination des cellules qui les élaborent que de leurs rapports d'analogie et peut-être de filiation avec les anticorps normaux. Nous avons à les considérer brièvement en ce qui concerne leur nature chimique et leur mode de réaction avec les antigènes.

Nature et extraction des anticorps. — Les anticorps n'ont pas été isolés, et l'on pourrait même, à la rigueur, douter de leur réalité comme entités chimiques, puisqu'ils ne correspondent encore qu'à un étiquetage des diverses propriétés que l'étude de l'immunité reconnaît aux sérums ; il est cependant infiniment vraisemblable qu'elles ont un support matériel. Mais il faut se garder d'identifier les anticorps aux diverses substances protéiques auxquelles ils sont associés, qu'ils accompagnent lorsque l'on fait intervenir les réactifs usités pour la séparation des albuminoïdes, et avec lesquelles ils semblent ainsi se confondre.

Le chauffage à 100° abolit l'activité des anticorps, même lorsque les liquides qui les contiennent, ayant été débarrassés des sels, ne coagulent pas. Comme nous l'avons rappelé, ils commencent à s'altérer vers 65° et deviennent inactifs vers 75°. Traité par l'alcool ou l'acétone, le sérum donne un abondant précipité protéique qui, repris par la solution physiologique, se redissout au moins partiellement ; on retrouve l'anticorps dans le liquide. La résistance à la conservation est généralement très prononcée ; toutefois la fonction précipitante est assez délicate, surtout dans les sérums de certains animaux, tel le lapin ; les agglutinines, les antitoxines, les sensibilisatrices sont d'habitude encore très actives dans des sérums vieux de plusieurs années ; la perte d'activité n'est pas considérable.

Selon toute vraisemblance, les anticorps sont des protéines. Comme celles-ci, ils sont très peu diffusibles et non dialysables. Lorsqu'on traite le sérum par les agents qui séparent les albumines des globulines, c'est dans celles-ci, et particulièrement dans les pseudoglobulines, qu'on retrouve essentiellement l'anticorps. A vrai dire, les euglobulines précipitables par dialyse ou par dilution dans un grand excès d'eau distillée que l'on sature de gaz carbonique en renferment une certaine proportion, plus ou moins grande selon la nature de l'anticorps, et qui est spécialement élevée dans le cas de certaines précipitines (Calmette et Massol). Le sulfate ammonique à demi-saturation sépare complètement les globulines, et l'on retrouve dans le précipité la totalité de l'anticorps ; ce fait sert de base à diverses méthodes appliquées notamment au sérum antidiphtérique en vue de concentrer l'antitoxine tout en la débarrassant de la fraction albumine qui n'intervient pas dans les propriétés protectrices. Un procédé d'isolement théoriquement plus parfait et qu'on peut appliquer dans le cas où l'antigène se présente sous forme d'éléments figurés tels les globules ou les microbes, consiste à faire agir le sérum sur ces éléments, puis à mettre en jeu, après lavage de ceux-ci, des influences susceptibles de dissocier le complexe anticorps-antigène. Par exemple, Liebermann et Fenivessy traitent les globules rouges sensibilisés et lavés, par HCl centi-normal en solution physiologi-

que de NaCl, puis neutralisent l'extrait par de la soude. Huntoon traite des pneumocoques par le sérum antipneumococcique, puis les lave et fait agir une solution faible de soude qui dissocie le complexe ; le liquide est ensuite filtré sur bougie. L'anticorps ainsi récupéré est bien actif et contient très peu de matériaux albuminoïdes ; il est très résistant à la trypsine, ne dialyse pas et ne se dissout pas dans l'éther. Nous avons déjà signalé qu'on peut obtenir des anti-anticorps, c'est-à-dire que les anticorps administrés à une espèce différente de celle qui les a fournis, peuvent se comporter comme antigènes. On constate d'ailleurs que les anticorps isolés selon la technique ci-dessus rappelée (dissociation des complexes) sont floculables par l'immunsérum qui précipite le sérum d'espèce identique à celle dont l'anticorps provient. Mais si on a soin de dépouiller tout d'abord le liquide de son anticorps en ajoutant l'antigène correspondant qui l'absorbe (globules par exemple) on n'observe pas de précipitation (Landsteiner et Prazek). D'autre part, des globules rouges chargés de sensibilisatrice et bien lavés qu'on injecte à un animal n'appartenant pas à l'espèce qui a fourni l'anticorps, déterminent la production d'une précipitine active sur le sérum d'espèce identique à celle qui a fourni la sensibilisatrice (Altmann).

Mode d'union à l'antigène. — Nous savons déjà que l'anticorps se soude à l'antigène ; il l'enrobe en quelque sorte sans lui faire subir d'altération profonde ; fréquemment, l'antigène peut être récupéré ensuite par dissociation du complexe ; il n'y a pas lieu de rapprocher les anticorps des ferments digestifs. Le rôle des anticorps est de modifier l'antigène, de le condenser en augmentant ses affinités de contact, de telle façon que les cellules puissent le capturer plus aisément pour le désintégrer ensuite. Mais quelle est l'allure de la réaction, notamment au point de vue quantitatif, et de quelle sorte d'affinité dépend-elle ? Le problème a été étudié surtout concernant les antitoxines.

Pour obtenir la même neutralisation, il faut évidemment employer d'autant plus d'antitoxine qu'on met en jeu plus de toxine ; ce fait est naturel et doit se constater quel que soit d'ailleurs le type de la réaction. Ehrlich admettait que l'anticorps et l'antigène s'unissent à la façon d'un acide énergique monovalent qu'on additionne d'alcali, de telle sorte que la réaction qui s'effectue complètement produit un composé unique, toujours le même quelles que soient les proportions relatives, et que l'on retrouve soit à côté de l'excès de l'un des deux réactifs si l'on n'a pas mélangé ceux-ci en proportions équivalentes, soit seul, si la neutralisation s'est faite exactement. Cette conception très simple n'est pas d'accord avec les faits. On peut appeler équivalent de toxine diphtérique la dose minima mortelle pour le cobaye de 250 grammes, l'équivalent d'antitoxine étant le volume d'un sérum donné que requiert l'exacte et complète neutralisation de cette dose de poison. Or, si à 100 équivalents de toxine on ajoute une quantité d'antitoxine insuffisante, par exemple 25 équivalents, le mélange qui devrait contenir encore de quoi tuer 75 cobayes, se

comporte en réalité comme s'il ne renfermait plus qu'une quantité de poison beaucoup moindre ; en d'autres termes, si dans 100 équivalents de toxine on introduit par fractions les 100 équivalents de contrepoison, les choses se passent comme si les premières doses d'antitoxine ajoutées neutralisaient relativement beaucoup plus de poison que les dernières. On ne peut concilier ce résultat avec l'opinion d'Ehrlich qu'à la condition d'admettre que la toxine diphtérique représente un mélange de nombreux poisons distincts, inégalement nocifs et doués pour l'antitoxine d'affinités inégales ; cette supposition invraisemblable devrait d'ailleurs être invoquée systématiquement pour les nombreuses toxines dont la neutralisation par l'anticorps offre la même singularité. Le résultat en question se comprendrait plus aisément si, comme l'ont pensé Arrhénius et Madsen, la réaction toxine-antitoxine dépendait d'affinités faibles, c'est-à-dire était réversible et obéissait à la loi des masses de Guldberg-Waage, comme la réaction de l'acide acétique sur l'alcool par exemple. Lorsqu'on les mélange, ces deux corps se maintiennent en partie inaltérés, réagissent d'autre part pour donner de l'acétate d'éthyle et de l'eau jusqu'à ce qu'un état d'équilibre soit atteint, lequel, pour une température donnée, se conforme à un rapport constant. Cette constante, qui est caractéristique de la réaction, c'est le rapport du produit des quantités d'alcool et d'acide acétique restés libres au produit des quantités d'acétate d'éthyle et d'eau formés, ces quantités étant les nombres de molécules-grammes par litre. Il résulte de cette formule, d'abord qu'on ne parvient jamais à transformer la totalité de l'un des réactifs même si l'on met en jeu un excès considérable de l'autre, ensuite, que si l'on ajoute à une même quantité de l'un des réactifs (supposons que ce soit l'alcool) des quantités variables de l'autre (acide acétique), on trouvera qu'une dose modérée de celui-ci fera proportionnellement plus d'effet (c'est-à-dire produira plus d'acétate d'éthyle) qu'une dose plus élevée. Or, c'est bien ce qu'on observe lorsqu'on étudie le processus de neutralisation de la toxine par addition fractionnée d'antitoxine ; comme il vient d'être dit, les premières portions d'antitoxine introduites font disparaître relativement plus de doses minima mortelles que n'en suppriment les dernières.

Seulement, l'application de la loi des masses à la réaction anticorps-antigène soulève l'objection que cette loi démontrée vraie pour des substances solubles n'est pas nécessairement valable lorsqu'il s'agit de colloïdes. En outre, elle implique que la réaction est parfaitement réversible, c'est-à-dire que si d'un mélange toxine-antitoxine en équilibre on soustrayait à un moment donné un peu de toxine, une certaine portion du complexe toxine-antitoxine devrait se dissocier, de façon à libérer de la toxine afin que la constante d'équilibre soit encore satisfaite. Par conséquent, un animal qui recevrait un mélange neutre de toxine et d'antitoxine devrait fatalement succomber à l'intoxication ; en effet, ses cellules en mettant hors de cause la toxine libre qu'elles sont comme on sait capables d'absorber, provoqueraient incessamment la décomposition, inévitable

en vertu de la réversibilité, du complexe poison-contrepoison, jusqu'à ce que, le phénomène se poursuivant, la totalité de la toxine soit mise à leur disposition. Or, cela ne se produit pas. Au surplus, les réactions anticorps-antigène ne sont pas, tant s'en faut, aussi réversibles que l'exige la loi des masses. Notamment, si une dose a d'antitoxine suffit à neutraliser exactement une dose t de toxine, il est facile d'obtenir néanmoins, en mettant en jeu exactement ces mêmes quantités des deux réactifs, un mélange nettement toxique : il suffit d'introduire t dans a, non pas en une seule fois, mais par petites portions, versées à intervalles assez éloignés. Ce fait se constate aussi pour d'autres antigènes et anticorps, globules et hémolysines par exemple. C'est le phénomène de Bordet-Danysz. Les choses se passent comme si les premières portions de toxine accaparaient plus d'antitoxine qu'il ne leur en faut pour être exactement neutralisées, et ne restituaient pas cet excès à la toxine ultérieurement ajoutée ; celle-ci par conséquent ne trouve plus assez d'antitoxine pour être neutralisée, d'où la toxicité finale du mélange.

Ce résultat implique que l'antigène, au lieu de réagir avec l'anticorps selon la loi des proportions strictement constantes, comme le veulent les théories précédentes, se combine à lui selon des proportions variables. Telle est la notion caractéristique de la théorie de Bordet, dite de l'adsorption ou des proportions variables. De même qu'un grain d'amidon peut absorber des quantités variables d'iode et prendre ainsi une teinte plus ou moins foncée, de même, d'après cette théorie, les molécules toxiques peuvent, par adsorption, s'annexer un nombre variable de molécules antitoxiques, le poison devenant ainsi, entre certaines limites, d'autant moins dangereux qu'il s'est davantage chargé d'antitoxine ; on conçoit ainsi que la toxicité puisse disparaître par degrés. Il résulte de cette conception que si l'on ajoute à un certain volume de toxine une dose d'antitoxine qui ne suffit pas à en abolir complètement la toxicité, on obtient non pas un mélange hétérogène de toxine bien neutralisée et de toxine tout à fait libre et intacte, mais un produit unique, un complexe relativement pauvre en antitoxine, qui corrélativement manifestera encore certaines propriétés nocives, qui sera de la toxine partiellement neutralisée, simplement atténuée. L'anticorps s'est réparti sur toutes les molécules toxiques. On comprend d'ailleurs qu'un tel complexe puisse être dangereux encore pour certaines espèces animales tout en ne l'étant plus pour d'autres espèces moins sensibles, et c'est bien ce qui a été observé il y a longtemps déjà par Buchner, Roux et Vaillard, etc.

L'étude du mode d'union des agglutinines et des précipitines avec leurs antigènes conduit à des conclusions tout à fait favorables à la théorie de la combinaison en proportions variables, laquelle, étant particulièrement compatible avec la notion que les antigènes et les anticorps sont des colloïdes aptes à constituer des complexes, réunit aujourd'hui la majorité des suffrages. On comprend par exemple que si l'on introduit dans du sérum précipitant un excès de sérum antigène précipitable, la précipitine, se

répartissant sur trop de molécules de l'antigène, ne parvient pas à les agréger en flocons.

Nombreux sont assurément les colloïdes capables de réagir entre eux et de former des complexes, mais les affinités qui président à l'union de l'anticorps à l'antigène présentent un caractère exceptionnellement prononcé de spécificité; aussi la nature intime de ces affinités est-elle encore très mystérieuse. Sous l'influence surtout des travaux de Hardy et de J. Lœb, l'opinion s'accrédite que beaucoup de phénomènes longtemps considérés comme dus à l'adsorption sont en réalité d'ordre chimique. Il est certain que les albuminoïdes, en raison notamment de leur caractère amphotère qui leur permet de libérer soit des ions H, soit des ions OH selon le *p*H du milieu, sont doués d'aptitudes à réagir chimiquement qui peut-être n'attiraient pas suffisamment l'attention et qui aujourd'hui la retiennent. Néanmoins, il ne faudrait pas méconnaître l'importance de l'attraction moléculaire qui dans un liquide homogène se manifeste notamment par la tension superficielle et qui, lorsque le milieu est hétérogène, se révèle, sous le nom d'affinité de contact, par des phénomènes de mouillage, d'adsorption, d'accolement mutuel, etc. Il est déjà très malaisé de préciser la part qui revient aux divers facteurs physiques ou chimiques dans des phénomènes relativement assez simples, celui de la teinture par exemple. La difficulté est beaucoup plus sérieuse encore lorsqu'il s'agit des complexes anticorps-antigènes, puisqu'on se trouve en présence de matières dont la structure chimique n'est pas connue. On n'a pas réussi jusqu'ici à démontrer que l'union de l'anticorps et de l'antigène fût une réaction vraiment chimique au lieu d'être une réaction plutôt physique d'adsorption. La prédominance soit des ions H soit des ions OH joue un rôle décisif dans le comportement chimique des albuminoïdes. Or, les manifestations de l'activité des immunsérums, l'agglutination par exemple, ne sont pas sous la dépendance très étroite et très stricte des conditions de *p*H. On ne peut à l'heure actuelle formuler d'opinion définitive quant à la nature intime de la réaction qui s'établit entre l'anticorps et l'antigène.

LA SPÉCIFICITÉ

Aspects du problème. — Le problème de la spécificité se présente sous des aspects multiples. L'anticorps s'approprie merveilleusement à l'antigène, et l'on doit se demander tout d'abord par quel mécanisme admirable l'organisme parvient toujours, lorsqu'on l'immunise, à élaborer un anticorps atteignant uniquement, grâce à une affinité spécifique, parmi les innombrables antigènes, celui que l'on a injecté. C'est le côté physiologique de la question. D'autre part, et ceci est l'aspect chimique du problème, il convient de rechercher quelles sont, dans la constitution de

l'antigène, les particularités qui rendent compte de l'apparition d'un anticorps déterminé. Dans cet ordre d'idées, on conçoit l'intérêt qui s'attache aux expériences consistant à exposer un antigène donné à l'influence de divers agents physiques et chimiques, et à rechercher dans quelle mesure les modifications qu'il subit de la sorte se répercutent sur l'anticorps dont il incite la formation. Ainsi étudiée au point de vue tant physiologique que chimique, cette importante question de la corrélation entre l'anticorps et l'antigène appartient vraiment au domaine de l'immunité.

Mais la spécificité de l'anticorps implique celle de l'antigène, c'est-à-dire l'infinie diversité des antigènes répandus chez les êtres vivants. La notion de l'espèce, qui autrefois se fondait seulement sur les caractères morphologiques, est devenue d'ordre chimique. Il existe, grâce aux immunsérums, une diagnose des espèces qui permet de les comparer les unes aux autres en ce qui concerne la composition chimique et de rechercher si de tels caractères sont immuables ou témoignent d'une certaine variabilité. Ceci n'est plus à proprement parler de l'immunité, c'est de la biologie générale ; désormais on ne considère plus l'immunsérum dans son origine et sa nature, dans les relations de cause à effet qui l'unissent à l'antigène ; on a recours à lui parce qu'il représente un réactif indispensable, mais c'est désormais l'antigène qui monopolise l'attention.

Le point de vue physiologique.

Tentatives d'interprétation. — Nous avons signalé déjà les rapports d'analogie qui unissent les anticorps d'immunsérums à ceux qu'on trouve déjà, avant toute immunisation, chez l'animal normal, et nous avons noté qu'il est bien difficile d'admettre que la vaccination se borne à provoquer une surproduction de certains anticorps préexistants. D'autre part, la théorie d'Ehrlich, qui prétendait expliquer du même coup l'origine des anticorps et leur spécificité, se heurte à des invraisemblances très graves. Elle pose en principe que l'anticorps d'immunsérum est identique aux récepteurs cellulaires capables de s'unir à l'antigène injecté. Selon la nature de l'antigène, les anticorps pourraient être élaborés par des cellules très différentes. Par exemple, l'antitoxine tétanique serait produite par des cellules nerveuses, puisque celles-ci manifestent une avidité spéciale pour le poison tétanique, tandis que dans le cas d'un poison s'attaquant au sang, ce seraient les cellules sanguines qui devraient fabriquer l'anticorps. Or, malgré les spécificités qui les distinguent, les anticorps d'immunsérums présentent d'une part entre eux, d'autre part avec les anticorps normaux, un air de famille très accentué qui, semble-t-il, atteste une origine commune. Aucun indice fourni par l'expérience ne vient étayer l'idée, sur laquelle la théorie repose, de l'identité chimique entre l'anticorps spécifique et le récepteur cellulaire. Si elle était

vraie, les anticorps correspondant à des antigènes actifs sur des cellules très différentes devraient, corrélativement, se distinguer profondément les uns des autres, et telle n'est pas l'impression qu'ils donnent.

Mais il faut bien reconnaître qu'aucune autre interprétation plausible n'a été formulée. La spécificité reste un mystère. L'élaboration, au cours de la vaccination, d'anticorps strictement appropriés à l'antigène injecté, dépend d'un mécanisme qui nous échappe totalement, et d'autre part, le fait que les anticorps normaux eux-mêmes sont déjà nettement spécifiques indique que la spécificité est un attribut de la physiologie normale. Mais sa raison d'être chez l'organisme neuf est inconnue, nous ignorons du reste complètement à quoi servent les anticorps normaux; au surplus, cette remarque s'applique aussi aux autres principes actifs et notamment à l'alexine. Signalons toutefois la théorie, récemment reprise par Boissevain, d'après laquelle l'anticorps d'immunsérum consisterait en un anticorps normal qui s'est incorporé certains matériaux appartenant à l'antigène ; la participation de celui-ci à l'édification de l'anticorps d'immunsérum conférerait à ce principe une spécificité plus prononcée. Mais cette conception bien qu'étayée d'expériences intéressantes reste encore hypothétique.

Le point de vue chimique.

Causes de la spécificité de l'antigène. — A quelle particularité tel antigène doit-il son aptitude à réagir avec un immunsérum donné tandis que celui-ci n'impressionne pas des antigènes différents? Il doit nécessairement exister, chez l'antigène comme chez l'anticorps, des caractères physiques ou plus probablement chimiques qui sont le substrat de la spécificité. Sans doute peut-on imaginer que l'aptitude d'une substance à réagir avec un anticorps déterminé soit en rapport aussi bien avec l'état physique où elle se trouve qu'avec sa structure chimique. A vrai dire, quoique des substances chimiquement différentes puissent se ressembler physiquement, il est clair que les propriétés physiques sont sous la dépendance de la constitution chimique, et celle-ci représente, selon l'opinion qui prévaut actuellement, le facteur décisif. Cependant, pour ce qui concerne les albuminoïdes du sang, il semble qu'il existe, si l'on tient compte des indications fournies par les réactifs habituels tel le sulfate ammonique, une parenté plus étroite entre deux globulines appartenant à des espèces différentes qu'entre une globuline et une albumine provenant du même animal, et néanmoins c'est la provenance, c'est-à-dire la spécificité zoologique, que les immunsérums décèlent avec le plus de netteté. Mais les particularités de structure dont dépend le comportement des antigènes vis-à-vis des immunsérums, et qui leur confèrent le cachet de spécificité zoologique, sont peut-être d'un ordre très différent de celles qui président à leur mode de réaction vis-à-vis d'agents tels que

le sulfate ammonique. Quoiqu'il en soit, il est acquis qu'un même liquide organique, le lait ou le blanc d'œuf par exemple, ou bien même le sang, peut renfermer plusieurs substances qui, quoique provenant du même animal, sont antigéniquement différentes (Leblanc, Dale et Hartley, Wells et Osborne, etc.). L'étude de divers albuminoïdes végétaux, qu'on peut assez aisément obtenir à l'état de pureté remarquable, a permis d'établir que les immunsérums décèlent une parenté étroite précisément entre les espèces de plantes qui fabriquent des protéines chimiquement identiques.

Parenté des antigènes. — Les immunsérums, ceux notamment qu'on obtient par injection de sang, permettent de reconnaître les espèces animales, mais leur spécificité n'est cependant pas absolue. Par exemple, le sérum de lapin traité par le sang de poule détruit très activement les globules de cet animal, mais hémolyse aussi, plus faiblement, le sang de pigeon (Bordet). Les précipitines donnent lieu à des constatations analogues ; ainsi le sérum de lapins immunisés contre le sérum humain précipite très nettement aussi le sérum des singes supérieurs. Très fréquemment, un sérum obtenu par injection de produits d'espèce A agit aussi sur les produits d'espèces B ou C voisines de A, mais ne les impressionne qu'avec une énergie beaucoup moindre, c'est-à-dire qu'il faut beaucoup plus de sérum pour obtenir, avec les produits de B ou de C, le même effet qu'avec les produits de A. Par exemple, une faible dose de sérum de lapin immunisé contre le sang de bœuf suffit à l'hémolyse des globules du bœuf ; il en faut beaucoup plus pour détruire les globules de mouton ou de chèvre. Pour expliquer ce fait, on pourrait imaginer (Ehrlich et Morgenroth), que l'immunsérum contient deux sensibilisatrices, appropriées, l'une à un antigène commun au bœuf et au mouton ou à la chèvre, l'autre à un antigène n'existant que chez le bœuf ; on constate en effet que le sérum mis en contact avec des globules de bœuf perd totalement son activité vis-à-vis des divers globules, tandis que le traitement par les globules de chèvre ou de mouton ne fait pas disparaître le pouvoir de sensibiliser les globules de bœuf. Il semble plus rationnel d'admettre que la sensibilisatrice est unique, qu'il n'y a pas, dans les divers globules, d'antigène commun, mais que les antigènes de la chèvre et du mouton, sans être identiques à l'antigène du bœuf, lui ressemblent toutefois suffisamment pour témoigner, à l'égard d'une sensibilisatrice appropriée à ce dernier antigène, d'une affinité modérée mais cependant perceptible. On aboutit ainsi à la notion d'une gradation dans l'énergie des affinités que peuvent manifester, vis-à-vis d'un même anticorps, divers antigènes qui sans être identiques se rapprochent par leur constitution ; ceux qui ne possèdent qu'une affinité médiocre ne peuvent extraire du liquide la totalité de l'anticorps. De telles similitudes entre les antigènes seraient le substrat matériel de la parenté qui unit certaines espèces, tant parmi les microbes que parmi les animaux ou les plantes ; par exemple, un sérum actif sur le gonocoque impressionne, plus faible-

ment, le méningocoque ; c'est ce que l'on appelle les réactions de groupe. Cette conception est en harmonie avec le fait qu'on n'obtient généralement que des anticorps peu puissants, c'est-à-dire doués d'affinités faibles, lorsqu'on immunise des animaux contre des produits provenant d'espèces très voisines. Au surplus, il est bien acquis qu'un immunsérum est moins strictement spécifique lorsqu'il est très puissant ; en pareil cas, la zone d'action s'élargit, il impressionne visiblement les antigènes ressemblant à celui contre lequel l'immunisation s'est effectuée et qui n'eussent pas réagi avec un sérum obtenu de même façon mais plus faible ; c'est en employant à dose assez forte des sérums très actifs qu'on observe le mieux les réactions de groupe.

Répercussion sur l'anticorps, des modifications de l'antigène. — En vue d'étudier la corrélation de l'anticorps à l'antigène, un ordre de recherches spécialement intéressant consiste à faire subir à celui-ci des altérations plus ou moins profondes. Le chauffage coagule beaucoup de protéines, sans qu'on sache exactement si cette modification est de nature chimique ou seulement d'ordre physique. Quoi qu'il en soit, Joos a constaté que les bacilles typhiques intacts et les mêmes bacilles chauffés à 62°, injectés aux animaux, permettent l'obtention d'immunsérums visiblement différents ; le sérum correspondant aux bacilles chauffés agglutine mieux ceux-ci que le sérum produit à l'intervention des bacilles intacts, et vice-versa. Les résultats sont analogues, pour ce qui concerne les précipitines obtenues par injection de sérum étranger frais ou chauffé vers 70°-80°. Mais l'altération imprimée par le chauffage aux protéiques n'est pas assez profonde pour effacer le cachet d'origine ; les sérums actifs sur les sérums chauffés en reconnaissent encore la provenance. Il n'en va plus de même si l'on met en jeu des agents modificateurs plus énergiques, tel l'acide nitrique qui transforme les albuminoïdes du sérum en xanthoprotéines. Celles-ci, provenant par exemple du lapin, et injectées à la même espèce, permettent d'obtenir des précipitines qui, sans réagir avec le sérum normal de lapin, floculent non seulement les xanthoprotéines de lapin, mais aussi les substances semblablement préparées au moyen de sérums d'espèce quelconque (Obermayer et Pick). En somme, la marque d'origine qui s'efface est remplacée par un autre cachet, l'empreinte xanthoprotéique, laquelle semble représenter la marque distinctive d'une nouvelle espèce. On consigne des résultats analogues en opérant sur des protéines iodées, diazotées, acétylées, etc. (Landsteiner), lesquelles constituent semblablement des espèces chimiques distinctes, auxquelles correspondent respectivement des sérums spécifiques. Dans d'autres cas, l'empreinte frappée par le réactif se laisse reconnaître sans que le sceau de l'espèce zoologique ait disparu ; par exemple, le lapin peut fournir un sérum actif sur les formol-protéines de lapin, mais qui ne réagit pas sur des formol-protéines venant d'animaux différents. Landsteiner a étudié de la sorte de nombreux dérivés des protéines en cherchant à préciser dans quelle partie de la molécule protéi-

que le caractère spécifique se localise. D'autre part, ses résultats viennent confirmer la notion ci-dessus rappelée, qu'un même anticorps peut manifester des affinités inégales pour divers antigènes chimiquement voisins, et qu'on ne peut d'ailleurs refuser une certaine importance aux caractères physiques. Enfin, il semble bien acquis que certains groupements atomiques susceptibles d'être rattachés à une molécule protéique de façon à constituer un complexe capable d'inciter la production d'un anticorps, peuvent, à l'état isolé, se combiner à cet anticorps sans toutefois être doués du pouvoir antigénique; ceci rappelle ce que nous avons noté plus haut concernant des lipoïdes qui, sans être antigènes, peuvent s'unir à l'anticorps.

Le point de vue biologique.

Antigènes distinctifs et antigènes communs. — Nous avons noté déjà le fait, fort important à considérer pour l'étude des sérums cytotoxiques que parmi les protéiques d'un même organisme on peut trouver des antigènes sérologiquement distincts. D'autre part, si l'on compare, au point de vue antigénique, des espèces différentes, on trouve que leurs divers constituants protéiques ne sont pas également aptes à les différencier les unes des autres. D'une façon générale, le cachet de l'espèce apparaît plus distinctement sur les globulines et albumines du sang que sur les albuminoïdes des organes, et ce sont aussi les sérums actifs sur les protéiques sanguins qui décèlent le mieux la parenté zoologique. C'est ainsi que la médecine légale tire grand parti des précipitines obtenues par injection de sérum humain, sous la réserve que ces réactifs impressionnent également le sérum des singes supérieurs. La caséine, le blanc d'œuf, etc., tout en n'étant pas complètement identiques chez les diverses espèces, n'offrent cependant qu'une médiocre spécificité zoologique. Un exemple intéressant d'antigène commun est celui du cristallin. Sérologiquement, les matériaux qui le constituent sont identiques chez les espèces même les plus éloignées. Le sérum de lapin injecté de cristallin de bœuf précipite les extraits de cristallin, non seulement de cet animal, mais aussi des mammifères les plus divers, des oiseaux, et même, plus faiblement, de la grenouille, tandis qu'il n'agit pas sur le sérum de bœuf (Uhlenhuth). Il s'agit donc d'une spécificité qui n'est plus zoologique, qui est propre à l'organe, dont l'identité de composition chez les animaux les plus différents s'explique par le rôle si spécial du cristallin et les qualités si particulières dont il doit être doué quelle que soit l'espèce ; c'est, dans l'ordre chimique, un exemple de convergence.

Un autre cas fort remarquable de communauté d'antigène a été signalé par Forssman. Il existe dans les organes de divers animaux, chien, poule, souris, tortue, cheval, cobaye, etc., un antigène qui, chose singulière, ne se rencontre pas dans les organes de bœuf, de porc, d'homme, de lapin,

de pigeon, etc., mais se trouve d'autre part encore dans les globules rouges de chèvre ou de mouton. Il en résulte que le sérum de lapin traité par des injections d'organes (rein, cœur, etc.), venant par exemple du cobaye ou du cheval, est hémolytique pour les globules de chèvre ou de mouton, et que le sérum de lapin immunisé contre ces hématies est très toxique pour le cobaye sans toutefois détruire ses globules rouges. On remarque que la distribution de cet antigène dans le règne animal est très capricieuse et n'est pas en rapport avec la parenté des espèces ; fait plus singulier encore, ce principe a été retrouvé chez plusieurs espèces microbiennes. En outre, on a pu établir, comme nous l'avons déjà rappelé au cours des pages précédentes, que cet antigène est formé en partie de lipoïdes qui, extraits par l'alcool, réagissent avec les sérums d'animaux immunisés contre les organes cités ou les globules de mouton, sans toutefois manifester, lorsqu'on les injecte, la qualité antigénique.

La notion que plusieurs espèces peuvent se ressembler par certains antigènes, tout en se distinguant par d'autres, se vérifie naturellement aussi chez les microbes. Souvent, les affinités qu'un même immunsérum révèle entre plusieurs espèces microbiennes n'apparaissent pas avec une égale netteté selon qu'on met en jeu l'une ou l'autre des propriétés dont ce sérum est doué. Par exemple, diverses variétés du bacille dysentérique peuvent se différencier par l'épreuve de l'agglutination, tandis que le pouvoir sensibilisateur du sérum obtenu par injection d'une quelconque d'entre elles se manifeste sur toutes (Dopter) ; en d'autres termes, l'antigène spécial à chaque variété est celui qui est en cause dans l'agglutination. C'est également par l'agglutination que l'on distingue le mieux les diverses variétés de pneumocoque, de méningocoque, etc. ; nous avons vu que chez notre espèce l'agglutination peut distinguer les hématies de divers individus. Pour ce qui concerne les microbes, il y a lieu de citer à titre d'exemple les recherches d'Avery et Heidelberger, d'après lesquelles les divers types de pneumocoques se caractérisent en ce qu'ils élaborent une substance hydrocarbonée qui n'est pas identique chez ces diverses variétés. A l'état isolé cette substance n'est pas antigène, mais elle constitue avec une matière protéique commune à tous les types, un complexe antigène auquel elle communique sa propre spécificité, et qui par conséquent donne lieu à des anticorps capables de distinguer les variétés ; chose remarquable, l'existence de ce complexe est en rapport avec la virulence ; chez les microbes atténués, la matière protéique commune aux divers types persiste seule, de sorte que le sérum correspondant, tout en permettant encore le diagnostic de l'espèce, n'est plus utilisable pour celui des variétés.

Paraagglutination. — Dans un ordre d'idées probablement analogue, signalons encore une constatation qu'on n'a pu expliquer jusqu'ici, à savoir qu'au cours de certaines maladies le sérum devient actif vis-à-vis de microbes qui ne semblent avoir rien de commun avec l'agent étiologique. Au cours du typhus exanthématique, le sérum acquiert un pouvoir

agglutinant très net vis-à-vis d'une variété de bacille *Proteus* qui à vrai dire se rencontre assez souvent dans l'urine des malades, mais qui n'est guère pathogène ; cette activité du sérum est assez constante pour qu'on puisse en tirer parti pour le diagnostic (Weil et Felix). Chose remarquable, le sérum des lapins qu'on a injectés d'organes de cobaye infecté par le virus de cette maladie, manifeste aussi ce pouvoir agglutinant, bien que les organes en question soient exempts du *Proteus* et de toute bactérie cultivable. Un autre exemple est celui de la fièvre typhoïde ou de la dysenterie, maladies au cours desquelles le sérum se montre souvent agglutinant vis-à-vis de divers microbes banaux de l'intestin. C'est ce qu'on appelle la paraagglutination.

Antigènes et variabilité. — C'est chez les êtres très simples que la variabilité se prête le mieux à une étude expérimentale et à ce propos la spécificité des sérums peut utilement intervenir. Bordet et Sleeswyk avaient constaté qu'il suffit de cultiver le bacille coquelucheux sur deux milieux nutritifs très différents pour scinder l'espèce en deux variétés qui, injectées aux animaux, permettent l'obtention d'immunsérums différents qui les distinguent par l'agglutination ; notamment, l'une des variétés n'absorbe pas l'agglutinine du sérum qui correspond à l'autre. Mais chez certaines espèces microbiennes, et sans qu'il soit nécessaire de recourir à des milieux nutritifs différents, on peut trouver déjà, au sein d'une seule et même culture, des types microbiens qui se distinguent sérologiquement ; c'est ce que Arkwright a constaté pour diverses espèces appartenant au groupe coli-typhique. On possède même un réactif, le principe auquel est dû le phénomène dit de l'autolyse transmissible (bactériophage), qui se montre capable de déterminer la transformation de l'une des variétés en l'autre (Bordet). On voit que l'étude de la spécificité des antigènes peut être fructueuse au point de vue de ce problème capital, la variabilité des espèces et leur évolution.

L'ANAPHYLAXIE

Un article spécial étant consacré dans le présent Traité à l'anaphylaxie, nous serons très bref concernant ce sujet, dont l'étude a suscité, depuis les recherches fondamentales de Richet et d'Arthus, un nombre énorme de travaux. Les animaux qui ont reçu (injection préparante) une dose même très minime d'une protéine étrangère (sérum, blanc d'œuf, lait, albuminoïdes végétaux, globules rouges, protéiques microbiens, etc.) deviennent bientôt aptes à présenter des accidents lorsqu'on procède à une nouvelle injection (déchaînante) de ce même antigène, les symptômes observés étant d'ailleurs très analogues quel que soit l'antigène sur lequel on expérimente. C'est lorsque l'injection déchaînante est pratiquée dans la circulation qu'ils apparaissent le plus promptement et avec le plus d'acuité :

on assiste alors au choc anaphylactique typique, et parmi les animaux de laboratoire, le cobaye est l'un de ceux qui se prêtent le mieux à ce genre d'expériences. Il est incontestable que la substance antigénique, dont l'injection préparante sensibilise, est identique à celle qui, lors de l'injection déchaînante, est responsable du choc. Dans le déterminisme du choc, l'anticorps spécifique intervient sûrement à titre essentiel, ainsi que l'atteste notamment le fait de l'anaphylaxie passive. Par exemple, l'injection à un cobaye de sérum d'animal immunisé contre le sérum de cheval confère à ce cobaye la sensibilité anaphylactique vis-à-vis du sérum de cheval, et cette sensibilité est spécifique comme le sont d'ailleurs les anticorps présents dans l'immunsérum capable de l'octroyer.

Nous n'insisterons pas ici sur les symptômes du choc ; bornons-nous à rappeler qu'on observe surtout des perturbations du système circulatoire, congestion des organes profonds notamment du foie, œdème aigu du poumon, et des phénomènes de contracture de la musculature lisse, par exemple des muscles des bronchioles, d'où l'inflation pulmonaire si prononcée chez le cobaye (Gay et Southard, Auer et Lewis). Au surplus, les modalités peuvent être quelque peu différentes selon l'espèce animale qu'on étudie. Il est probable que l'endothélium vasculaire est très généralement affecté.

Théorie cellulaire. — Une expérience remarquable due à Schultz et à Dale, et qui vraiment semble réaliser *in vitro* le choc anaphylactique, consiste à introduire un peu d'antigène (tel du sérum de cheval) dans un bain de liquide de Ringer, maintenu à 37°, où plonge un fragment d'intestin ou de corne utérine provenant d'un cobaye qui a été sensibilisé vis-à-vis de ce même antigène : dès que celui-ci est ajouté au bain, on constate une contraction très manifeste, tandis que dans les mêmes conditions les organes d'un cobaye normal ne montrent rien de particulier. C'est notamment sur cette expérience que se fonde la théorie dite cellulaire du choc anaphylactique. Elle pose en principe que la réaction anticorps-antigène (qui manifestement représente la cause première du choc) n'est dangereuse que si elle s'effectue dans l'intimité des cellules, par exemple dans les éléments de la musculature lisse. En d'autres termes, l'anticorps ne peut jouer son rôle déterminant dans l'éclosion du choc qu'à la condition d'avoir été absorbé par les cellules avant l'introduction de l'antigène. L'anticorps qui se maintient dans les humeurs circulantes ne constitue pas un péril.

La théorie cellulaire invoque d'autre part le fait que contrairement à ce qu'on pourrait prévoir, l'anaphylaxie passive, au moins chez le cobaye et éans des cas nombreux, ne s'installe pas immédiatement, même lorsque l'immunsérum est injecté dans la circulation. Par exemple, un cobaye injecté intraveineusement de sérum actif sur le sérum de cheval ne devient sensible à celui-ci qu'au bout de 3 ou 4 heures. Il semble que l'anticorps doit, pour que le choc se produise, avoir eu le temps de se

fixer sur les cellules; on constate d'ailleurs qu'au bout de ce délai la teneur du sang en anticorps injecté a sensiblement diminué.

La théorie cellulaire s'harmonise aussi avec les faits relatifs à l'antianaphylaxie. Celle-ci consiste en ce qu'un animal sensibilisé vis-à-vis d'un antigène et qui, étant injecté d'une dose inframortelle de celui-ci, ne manifeste qu'un choc assez bénin, tolère désormais, pendant un temps plus ou moins long, une dose très notablement plus élevée de ce même antigène. Ce fait doit être attribué à ce que l'anticorps nécessaire à l'apparition du choc, a été, au moins en bonne partie, consommé par l'antigène administré, qui de la sorte, a joué un rôle désensibilisateur : d'autre part, il semble également bien démontré que l'animal peut acquérir une tolérance appréciable vis-à-vis du choc lui-même ; une certaine accoutumance s'établit. Or, Dale a constaté que la musculature lisse d'un animal sensible qu'on a eu soin de désensibiliser comme il vient d'être dit, ne se contracte pas au contact de l'antigène comme il l'eût fait si on ne lui avait pas conféré l'état d'antianaphylaxie.

Théorie humorale. — Tel est le bilan de la théorie cellulaire. Seulement, l'autre théorie, dite humorale, d'après laquelle la réaction anticorps-antigène peut déclancher le choc même lorsqu'elle s'effectue dans le sang, compte d'autre part à son actif divers faits qu'on ne saurait négliger. S'il est vrai que dans de nombreux cas l'immunsérum ne confère pas instantanément l'anaphylaxie passive, cette règle n'est pas générale ; il est des animaux (lapin) où cette anaphylaxie s'installe plus promptement. Même chez le cobaye, le résultat observé varie selon l'antigène et corrélativement selon l'immunsérum. Notamment, l'anaphylaxie passive peut se manifester sans aucun délai s'il s'agit de globules rouges et de sensibilisatrice appropriée à ces éléments. La preuve en est que le cobaye neuf succombe au choc typique lorsqu'on lui injecte dans la jugulaire des globules de lapin qui ont subi le contact du sérum (chauffé à 56°) de cobaye immunisé contre le sang de lapin, tandis qu'il tolère fort bien les globules de lapin normaux, non sensibilisés. La nocivité des globules sensibilisés ne saurait être attribuée au fait qu'ils constituent des particules susceptibles de s'agglutiner et d'obstruer ainsi les capillaires. En effet, si l'on mélange *in vitro* de tels globules sensibilisés à quelques centimètres cubes de sérum frais de cobaye normal, de façon à provoquer l'hémolyse, le liquide obtenu, complètement clarifié grâce à une centrifugation énergique qui élimine la totalité des stromas, détermine le choc mortel (Friedemann). En d'autres termes, les globules, en s'hémolysant sous l'action de la sensibilisatrice et de l'alexine, toxifient le sérum frais. On n'observe rien de semblable en l'absence d'hémolyse, c'est-à-dire si dans cette expérience, le sérum frais de cobaye est remplacé par le même sérum chauffé à 56° ; d'autre part, les produits du laquage des globules normaux par l'eau distillée ne confèrent au sérum frais aucune toxicité. On désigne sous le nom purement conventionnel d'anaphylatoxine le sérum frais ainsi toxifié par le complexe anticorps-antigène. Il est légi-

time en effet d'admettre que ce sérum contient désormais l'agent immédiat du choc anaphylactique, et il est rationnel de penser que lorsqu'à un animal sensibilisé, on inocule l'antigène, celui-ci en pénétrant dans la circulation réagit avec le liquide sanguin pour engendrer précisément l'anaphylatoxine, une dose relativement faible d'antigène suffisant à toxifier de la sorte la masse entière de ce liquide.

Injectés dans les veines, les précipités spécifiques qu'on se procure en mélangeant un sérum antigène à l'immunsérum correspondant, ne provoquent pourtant que de légers symptômes de choc, mais ils se prêtent fort bien à la préparation d'anaphylatoxine *in vitro*, c'est-à-dire qu'ils toxifient très activement le sérum frais (Friedberger).

Bordet a montré qu'une faible dose de suspension visqueuse de gélose se comporte exactement comme ces complexes anticorps-antigène. Elle ne produit aucun effet sur le sérum chauffé ; mais le sérum frais de cobaye, additionné d'une trace de cette suspension qu'on élimine ensuite par centrifugation (la gélose donne en se déposant un culot visqueux très épais) engendre exactement comme les anaphylatoxines précédentes le choc mortel lorsqu'on l'injecte dans la veine du cobaye neuf. Cette expérience élimine une hypothèse de Friedberger d'après laquelle l'anaphylatoxine obtenue à l'intervention des globules rouges sensibilisés ou des précipités spécifiques viendrait de l'antigène qui sous l'influence de l'anticorps et de l'alexine se désintégrerait en libérant des produits nocifs. Il est clair que l'anaphylatoxine est formée au moins en partie de matériaux provenant du sérum lui-même. Comme divers auteurs l'ont montré ultérieurement (Nathan, Kopaczewski) l'amidon, l'inuline, le pectate de soude, peuvent dans cette expérience remplacer la gélose. L'interprétation la plus plausible d'après Bordet est qu'en s'unissant à des traces infimes soit de gélose, soit du produit de l'union de l'anticorps à l'antigène, l'alexine constitue un complexe très fortement opsonisé, c'est-à-dire qui manifeste pour certains éléments cellulaires une affinité d'adsorption très prononcée ; c'est en se collant de la sorte sur les cellules que l'anaphylatoxine engendrerait les accidents. Bien entendu, il ne s'agit pas ici, comme divers auteurs notamment Lumière l'ont pensé, d'un phénomène purement mécanique, c'est-à-dire d'une obstruction des capillaires par des particules en suspension ; il est vrai que l'addition de gélose trouble nettement le sérum frais, mais ce trouble qui devient plus intense et se flocule lorsqu'on fait barboter du gaz carbonique, peut être séparé par centrifugation et ne manifeste aucune nocivité, tandis que le liquide surnageant parfaitement limpide garde toute son activité ; au surplus, aucun trouble ne saurait être mis en cause lorsqu'il s'agit d'anaphylatoxine obtenue au moyen de globules sensibilisés.

Il est bien certain que les deux théories, l'humorale et la cellulaire, se concilieront un jour, puisqu'elles invoquent toutes deux des faits indiscutables. Mais les données susceptibles de les coordonner en un tout

cohérent, en une interprétation générale et complète de l'anaphylaxie, nous manquent encore actuellement.

Anaphylaxie et immunité. — Ces brèves considérations suffisent à montrer qu'en dépit des apparences, l'anaphylaxie n'est pas le contraire de l'immunité. Elle est l'un de ses aspects. Selon toute vraisemblance, elle est l'expression de propriétés qui en principe sont salutaires et ont la signification d'une défense, mais qui sont susceptibles de s'exercer avec une vivacité dangereuse et donnent lieu alors à de scabreux effets. Arthus a contesté cette assimilation de l'anaphylaxie à l'immunité en alléguant que la vaccination contre le venin met en branle deux processus distincts et indépendants. D'une part, l'animal acquiert vis-à-vis du venin une immunité qui est pure, qui n'est aucunement entachée d'anaphylaxie, car elle ne comporte jamais de sensibilisation aux effets proprement toxiques c'est-à-dire curarisants qui caractérisent le venin ; et d'autre part l'animal s'anaphylactise par rapport au venin fonctionnant comme antigène protéique. Mais il est aisé de concevoir que l'antitoxine puisse déterminer en même temps ce double effet, d'abord d'enlever au venin la toxicité qui lui est propre, ensuite de le modifier comme le sérum d'un animal immunisé contre le sérum inoffensif de cheval modifie ce sérum, c'est-à-dire en constituant avec lui un complexe capable de déclancher le choc anaphylactique. Nous savons que les sérums antimicrobiens sont salutaires en ce qu'ils agissent sur les bacilles vivants, les rendent notamment plus phagocytables c'est-à-dire moins virulents ; cela ne les empêche pas d'être aptes à constituer, avec les protéines des microbes vivants ou morts, un complexe qui selon la règle est investi du pouvoir de provoquer le choc. Ce sont là deux effets qui semblent distincts ; en réalité ils sont corrélatifs, ils sont les reflets d'une même cause.

L'anaphylaxie en pathologie. — L'allergie en général, et principalement la sensibilité des organismes tuberculeux ou morveux à la tuberculine ou à la malléine, a les apparences de l'anaphylaxie ; néanmoins la ressemblance n'est pas parfaite. Tandis que les antigènes protéiques sensibilisent vis-à-vis d'eux-mêmes, la tuberculine ne sensibilise pas à la tuberculine. Seuls réagissent nettement à la tuberculine les individus porteurs de lésions tuberculeuses, c'est-à-dire qui hébergent des bacilles vivants. La sensibilité à la tuberculine n'est pas transmissible aux animaux neufs par l'injection de sérum d'organisme tuberculeux. Son mécanisme est encore très obscur. Si elle doit être rangée dans le cadre de l'anaphylaxie, au moins s'en distingue-t-elle par des modalités importantes.

La maladie du sérum offre avec l'anaphylaxie classique des affinités plus frappantes, car elle semble bien résulter du conflit de l'anticorps avec l'antigène. Elle apparaît plus vite et avec des symptômes plus marqués lorsque l'organisme qui reçoit un sérum thérapeutique a déjà été injecté autrefois de sérum de même espèce. On peut déceler, chez les

individus atteints de l'affection sérique, l'existence dans le sang d'anticorps précipitants actifs vis-à-vis du sérum qui a été administré. Il convient de remarquer que l'aptitude à présenter des accidents anaphylactiques ne semble pas être dévolue au même degré à tous les sujets; notamment, les urticariens et les asthmatiques paraissent spécialement prédisposés à la maladie du sérum. D'autre part, certains états infectieux telle la rougeole dépriment momentanément la faculté de réagir allergiquement, de présenter par exemple une cutiréaction positive à la tuberculine.

Il y a des sujets qui tolèrent fort mal certains aliments, et cette idiosyncrasie pourrait s'interpréter dans le cadre de l'anaphylaxie, par l'hypothèse que des anticorps se sont développés à la suite de la résorption dans les humeurs de petites quantités de ces aliments qui ont échappé à l'action des sucs digestifs. Dans un ordre d'idées probablement analogue, on connaît les remarquables constatations de Widal et de ses collaborateurs relatives à la surprenante susceptibilité que certains sujets manifestent vis-à-vis d'émanations très subtiles telles que l'odeur d'animaux, mouton, cheval, etc. Ici encore, on retrouve une sensibilisation due au fait que ces sujets ont été fréquemment exposés au voisinage des animaux en question. Il est généralement admis que l'asthme des foins représente une réaction anaphylactique causée par le pollen des graminées, à l'égard duquel les personnes atteintes de cette affection se sont sensibilisées, mais on ignore à vrai dire en quoi consiste leur prédisposition spéciale à manifester une telle intolérance. On ne saurait écarter les influences héréditaires, qu'on retrouve d'ailleurs aussi dans les idiosyncrasies alimentaires et médicamenteuses. La susceptibilité à certaines drogues, qui se révèle par des symptômes assez semblables quelle que soit la nature de celles-ci, s'observe surtout chez les sujets qui ont fait un usage plus ou moins prolongé de ces substances, lesquelles ne sont pas antigènes, mais sont peut-être capables de constituer, avec des protéines de l'organisme, des complexes fonctionnant comme tels; cette interprétation proposée par divers auteurs n'a pas été rigoureusement démontrée. D'une façon générale, les rapprochements qu'on a tenté d'établir entre l'anaphylaxie véritable et divers états morbides, l'asthme, l'éclampsie, la migraine, etc., gardent un caractère purement hypothétique.

IV

L'IMMUNITÉ DANS DIVERSES MALADIES

Il nous reste à considérer brièvement quelques maladies infectieuses en signalant quelles sont dans ces divers exemples les modalités du conflit entre le parasite et son hôte, comment l'agression se caractérise, de quels facteurs défensifs dépendent essentiellement la guérison et, éventuellement, l'immunité consécutive. Nous nous sommes attachés surtout jusqu'ici aux propriétés défensives de l'organisme, mais il importe d'envisager d'autre part, pour comprendre les péripéties de la lutte et l'évolution morbide, les capacités d'adaptation dont les germes pathogènes peuvent être doués. Nous avons déjà vu comment certains microbes résistent à la phagocytose, soit qu'ils se dérobent à l'englobement, soit qu'ils puissent impunément subir le contact des sucs protoplasmiques des phagocytes, ou bien encore sécrètent des principes nocifs pour les cellules, leucocidines ou agressines. Mais on connaît aussi des exemples d'adaptation microbienne vis-à-vis des principes humoraux, anticorps, alexine, etc., de tels phénomènes d'accoutumance comportant, cela va sans dire, la sélection des types microbiens, issus de variations spontanées, qui possèdent au plus haut degré les potentialités de résistance voulues. La résistance du microbe du charbon au sérum bactéricide de lapin ou de rat peut s'accroître à la faveur de passages répétés dans ces liquides (Sawtchenko, Danysz), et l'on peut observer aussi une certaine accoutumance du bacille typhique aux qualités bactéricides ou agglutinantes du sérum des animaux immunisés ; les spirochètes, les trypanosomes, semblent spécialement aptes à acquérir la sérorésistance ; nous reviendrons sur ce fait.

Il est des cas où l'infection est maîtrisée avant même d'avoir pu s'ébaucher, et sans qu'aucun symptôme perceptible apparaisse. Il en est d'autres où le microbe, surmontant sans peine les défenses de l'organisme, pullule sans entraves, envahit soit des organes essentiels, soit le sang, et détermine une infection inévitablement mortelle. Au surplus, n'oublions pas qu'un même germe, selon l'espèce animale, ou même, au sein d'une même espèce, selon les individus, peut donner lieu parfois à l'une ou à l'autre de ces éventualités opposées ; ne voit-on pas le vulgaire pneumocoque ou un streptocoque banal provoquer parfois une méningite ou une septicémie mortelle en quelques heures ? Entre ces deux extrêmes, se place toute la série des maladies où le conflit entre la virulence et l'immunité se prolonge pour conduire finalement à la guérison ou à la mort, ou bien encore aboutit, comme dans le cas de la fièvre du Texas chez les bovidés, à une sorte de *modus vivendi* : l'animal a recouvré la

santé, mais on trouve encore dans son sang de rares parasites qu'il ne parvient pas à détruire et qui ne lui infligent aucun préjudice sensible tout en se montrant virulents pour les animaux neufs.

N'étaient ses remarquables aptitudes toxigènes, le *bacille diphtérique*, par lui-même peu résistant à la phagocytose et incapable de généralisation, ne serait pas très redoutable. La diphtérie guérit grâce à l'antitoxine et à la phagocytose que cet anticorps favorise en neutralisant le poison. Etant donné que l'anticorps injecté se dilue dans la masse totale des humeurs, il convient, pour que la sérothérapie soit efficace, d'administrer un nombre très élevé d'unités antitoxiques. L'effet de l'injection de sérum sur l'état général se manifeste promptement, la toxine qui circule dans l'organisme étant désormais neutralisée. Mais la régression de la lésion locale exige plus de temps ; l'antitoxine s'étant résorbée dans la circulation, il faut ensuite qu'elle se diffuse dans le foyer pour neutraliser le poison au siège même de sa production, protéger les cellules et permettre ainsi, grâce à l'abondant afflux leucocytaire, l'élimination des germes et le détachement des fausses membranes. La vaccination par des mélanges de toxine et de sérum ou par l'anatoxine fait apparaître l'antitoxine en proportion souvent très appréciable mais qui varie selon les sujets.

On observe également une localisation très étroite dans le *tétanos*, maladie toxique dont l'agent n'est pas foncièrement virulent et n'est en somme qu'un parasite accidentel. Mais il peut grâce à ses spores persister parfois longtemps dans l'organisme, d'où l'indication de répéter l'injection préventive de sérum. La rapide fixation du poison sur les centres nerveux commande, en cas de tétanos déclaré, l'injection intrarachidienne. Une expérience décisive de Roux et Borrel démontre que les anticorps, même lorsqu'ils sont abondants dans le sang, ne pénètrent pas dans le liquide céphalo-rachidien : des animaux fortement vaccinés contre le poison et possédant un sérum qui le neutralise énergiquement succombent au tétanos lorsqu'on leur inocule une trace de toxine par voie intracrânienne. On a pu démontrer (Meyer et Ransom, Morax et Marie) que la toxine est absorbée par les nerfs moteurs, s'y accumule et est amenée par eux jusqu'aux centres nerveux ; toutefois le sang circulant peut contenir le poison en dose très appréciable, ainsi qu'on l'a observé chez des chevaux en incubation tétanique ; injecté à forte dose au cobaye, leur sérum donnait le tétanos. Le traitement par le sérum du tétanos déclaré permet souvent d'observer une localisation des accidents au membre porteur du foyer ; les centres nerveux qui lui correspondent ont été lésés par le poison avant que la neutralisation par l'antitoxine ait pu s'effectuer (Roux et Vaillard).

La *coqueluche* est également une affection localisée ; la pullulation ne s'effectue qu'à la surface de la trachée et des bronches. Les quintes sont dues à la vive irritation produite sur la muqueuse par la toxine nécrotisante que le bacille élabore ; elles peuvent persister très longtemps après

que l'infection a été enrayée grâce à une phagocytose intense; c'est pourquoi le sérum anti-coquelucheux n'est efficace que s'il est administré assez tôt. Le sérum des convalescents manifeste toujours une propriété sensibilisatrice (révélable par la fixation de l'alexine) spécifique et très prononcée.

La *fièvre typhoïde* offre le tableau typique d'un conflit à la fois aigu et prolongé où le microbe et l'organisme rivalisent de persévérance. Dans les premières périodes, la chute du nombre des leucocytes et spécialement des polynucléaires témoigne de la souffrance infligée aux organes hématopoïétiques. La guérison exige que la concentration des anticorps atteigne un niveau élevé, auquel elle ne peut parvenir que grâce à un travail intensif de l'organisme qui lutte; on conçoit dans ces conditions l'inefficacité de la sérothérapie; le sérum s'enrichit progressivement en agglutinines qui bientôt permettent le sérodiagnostic, en sensibilisatrices qui favorisent la phagocytose en réalisant l'opsonification. Il arrive néanmoins que les microbes en s'adaptant reprennent momentanément l'avantage et provoquent une rechute. Bien plus, on constate parfois qu'après une guérison en apparence complète, des germes sont restés en vie et déterminent, au bout d'un délai qui peut être très long, des foyers localisés, abcès, pleurésie purulente, ostéomyélite, etc.; d'autre part, les microbes peuvent se maintenir dans les voies biliaires où ils se cultivent à l'abri des moyens de défense (porteurs de germes); des lapins inoculés dans la veine de bacilles typhiques peuvent, en raison du passage de ceux-ci dans les voies biliaires, devenir des porteurs chroniques, sans que le traitement par le vaccin réussisse à faire disparaître les germes.

Les microbes spécialement aptes à développer des suppurations, notamment le *streptocoque* et le *staphylocoque*, sont médiocrement sensibles à l'influence directe des humeurs, lesquelles sont incapables d'exercer sur eux un effet bactéricide appréciable. Leur destruction exige une énergique intervention phagocytaire. Mais on peut constater l'apparition d'anticorps spécifiques très utiles en ce qu'ils neutralisent des produits agressiques et préservent ainsi les leucocytes. Très probablement, c'est ce mécanisme qui permet, chez le lapin qui a reçu du sérum antistreptococcique et auquel on injecte le streptocoque dans le péritoine, la phagocytose tardive sur laquelle nous avons insisté. En effet, ce phénomène ne s'observe pas chez les animaux neufs, même s'ils appartiennent à une espèce (cobaye) sensiblement plus résistante que le lapin. Inoculé dans le péritoine, le cobaye neuf ne survit qu'à la condition d'englober sans délai tous les microbes introduits; s'il laisse se développer dans l'exsudat quelques germes capables de produire la gaîne qui empêche la phagocytose, il ne peut échapper à l'infection généralisée, car ses humeurs ne possèdent pas d'anticorps capable de protéger les leucocytes ou les cellules endothéliales contre l'intoxication. Chez le lapin injecté de

sérum, une pullulation même très active du microbe durant les premières heures n'implique pas forcément un pronostic fatal, les leucocytes pouvant grâce aux antiagressines affluer en nombre toujours croissant et imprimer finalement aux microbes l'altération extracellulaire qui permet l'englobement. La confrontation du cobaye neuf et du lapin immunisé, dans le cas de l'infection streptococcique, implique de la sorte une comparaison fort instructive des caractères respectifs de l'immunité naturelle et de l'immunité acquise, celle-ci comportant un élément humoral important. Après guérison d'une infection staphylo- ou streptococcique, on ne peut guère compter sur une immunité acquise suffisant à supprimer tout symptôme lors d'une nouvelle pénétration de l'agent infectieux, puisque la destruction des germes exige toujours un notable afflux de leucocytes. Mais les anticorps antiagressiques favorisent ce phénomène ; il est probable qu'ils protègent aussi les endothéliums qui participant à l'inflammation contribuent efficacement à empêcher la résorption des germes. On sait que la vaccinothérapie, surtout dans le cas du staphylocoque, donne de bons résultats (Wright).

Le conflit de l'organisme avec le microbe du *charbon* offre des caractères analogues. A vrai dire, la vaccination confère une immunité plus solide que dans le cas des microbes précédents ; de même, le sérum anticharbonneux protège mieux que les immunsérums dirigés contre ceux-ci ; il faut noter toutefois qu'il ne préserve guère les animaux trop réceptifs, tel le cobaye. D'après Ascoli, son pouvoir préventif ne disparaît pas par contact avec les microbes, ce qui porte à croire qu'il faut l'attribuer surtout à des anticorps capables de protéger les leucocytes en neutralisant des produits agressiques. La guérison exige une réaction cellulaire intense qui puisse, grâce sans doute à l'influence altérante des sucs leucocytaires, venir à bout des microbes même lorsqu'ils se sont entourés d'une capsule, celle-ci ayant, tant dans le cas du charbon que dans celui du streptocoque, la signification d'une adaptation antiphagocytaire. Des considérations analogues peuvent s'appliquer à la *peste* ; toutefois ce microbe est mieux susceptible de présenter, sous l'action de l'immunsérum, des modifications manifestes, notamment l'agglutination et la sensibilisation. La guérison de cette maladie confère une immunité durable.

Le mécanisme de la guérison de la *pneumonie* n'est pas parfaitement élucidé. Elle s'effectue brusquement, il semble qu'à un moment donné la multiplication des germes soit nettement enrayée, on observe une phagocytose active, ces conditions se rapprochent beaucoup de celles qui permettent à l'organisme de surmonter l'infection streptococcique grâce à la crise phagocytaire. Les diastases leucocytaires interviennent dans la résorption de l'exsudat fibrineux. L'efficacité de la sérothérapie dans la pneumonie n'est pas une notion qui s'impose, bien qu'on attribue, en Amérique notamment, une valeur réelle au sérum actif vis-à-vis des pneumocoques du type I ; on trouve d'ailleurs une agglutinine dans le

sérum des convalescents, sans toutefois constater de propriété bactéricide appréciable ; ce sérum néanmoins protège les animaux contre le pneumocoque. Les tentatives de vaccination par pneumocoques tués n'ont pas été fort encourageantes. On sait qu'une pneumonie qui guérit ne confère guère d'immunité, la maladie est sujette à récidive, mais il ne faut pas perdre de vue qu'on ne doit pas appliquer nécessairement à la généralité des individus les notions relatives aux sujets aptes à contracter la pneumonie ; ils sont en effet spécialement réceptifs au pneumocoque. Beaucoup de personnes ne présentent, lorsqu'elles sont infectées de ce germe, que des accidents légers, angine, rhinite, etc., et il est vraisemblable que chez elles, ces minimes infections, survenant de temps à autre, peuvent être utiles en confirmant la résistance.

L'extrême résistance que le *gonocoque* manifeste même lorsqu'il a été capturé par les leucocytes rend compte de la chronicité des infections qu'il détermine. Cependant une immunité partielle s'établit qui entrave la pullulation ; les germes qui désormais poussent discrètement ne sont pourtant pas atténués, car ils sont capables encore d'engendrer des accidents aigus lorsqu'on les transplante sur un terrain neuf. L'immunité relative qui s'établit est précaire ; des poussées aiguës peuvent se reproduire notamment à l'occasion de nouvelles contaminations ; l'état d'équilibre entre l'agression et la défense est aisément rompu. Dans les gonococcies déjà anciennes, l'injection de microbes tués provoque souvent une réaction assez violente de nature sans doute allergique, il y a congestion des tissus infectés ; les effets curatifs sont nuls dans l'uréthrite aiguë, plus satisfaisants dans les cas chroniques. La sérothérapie est inopérante. La protéinothérapie produit souvent des effets analogues à ceux du vaccin spécifique.

Le sérum des convalescents de *méningite cérébrospinale* est très nettement agglutinant (Bettencourt) et sensibilisateur (Cohen). Etant données la gravité de la maladie et sa médiocre fréquence, il est naturellement difficile de préciser la valeur et la durée de l'immunité éventuellement conférée par une atteinte guérie. On sait que l'injection intrarachidienne de l'immunsérum donne des résultats fort appréciables, elle favorise nettement la phagocytose et exerce un effet déprimant sur la pullulation des germes.

Les infections des *plaies de guerre* sont utilement combattues par les méthodes chirurgicales qui s'appliquent à réaliser l'antisepsie et à éliminer les tissus meurtris en voie de mortification dont la présence est si favorable à la pullulation de germes qui normalement seraient inoffensifs. La sérothérapie dirigée contre les principaux agents anaérobies de la gangrène donne souvent de remarquables résultats ; associés au sérum anticolibacillaire, les sérums antigangréneux peuvent comme Vincent y insiste

être fort utiles aussi dans le traitement des infections parties du tube digestif.

On n'a pu obtenir de sérum fortement antitoxique vis-à-vis du poison cholérique, et néanmoins la vaccination contre le *choléra* par injection de microbes tués possède une haute valeur prophylactique qui s'est révélée surtout pendant la guerre, dans l'armée roumaine notamment (Cantacuzène). On sait d'ailleurs que le vibrion cholérique pullule non seulement dans le contenu intestinal, mais aussi dans la paroi de l'intestin où il est accessible à l'influence bactériolytique dépendant de la sensibilisatrice et de l'alexine, et à la phagocytose consécutive. La sérothérapie n'enregistre pas de succès appréciable. Elle réussit mieux dans le traitement de la *dysenterie bacillaire*, à condition qu'on administre des quantités considérables de sérum ; c'est surtout grâce à sa vertu antitoxique que le sérum agit. La valeur de la vaccination par ingestion de microbes tués, qui sont toxiques, n'est pas encore bien précisée.

Le *bacille tuberculeux* s'attaque à la presque totalité des individus, ainsi que l'atteste l'énorme fréquence des cutiréactions positives vers l'âge de 15 à 20 ans (90 à 95 o/o). Mais un grand nombre de sujets ne contractent que des lésions minimes susceptibles de prompte guérison et qui ne se révèlent pas par des symptômes appréciables. Chez d'autres, l'évolution morbide progresse pour aboutir aux plus redoutables conséquences. On est donc autorisé d'emblée à classer les individus en deux groupes selon qu'ils sont vaccinables ou ne le sont pas suffisamment. Entre les types extrêmes existent naturellement tous les intermédiaires ; de là la fréquence d'accidents visibles telle l'adénite mais qui sont susceptibles de régression. Dans les contrées où la maladie est très disséminée, le bacille de Koch procède à une sélection incessante dont on prévoit immédiatement les effets. La tuberculose qui apparaît dans les premiers mois de l'existence est très meurtrière, pour le motif qu'à cette période la sélection s'effectue pour la première fois et élimine d'emblée les sujets tout spécialement réceptifs. A cette raison s'en ajoute une autre, à savoir que les contaminations qui se produisent alors sont généralement répétées et massives ; d'habitude, il s'agit d'enfants dont les parents sont atteints de lésions tuberculeuses ouvertes, et qui donc sont exposés à d'incessantes pénétrations bacillaires. Plus tard, la résistance se prononce, nettement renforcée par les légères contaminations quasi-inévitables qui donnent lieu à des lésions discrètes et qui sollicitent un travail d'immunisation. Ainsi se constitue dans les pays civilisés et surtout dans les villes un certain état réfractaire de la race, résultant précisément du fait que les occasions d'entrer en conflit avec le germe sont fréquentes et de ce que la maladie même se charge d'éliminer les lignées les plus réceptives. Les personnes originaires de régions à population clairsemée où la tuberculose est très rare et où la cutiréaction est généralement négative même chez les adultes, sont exposées à contracter les formes graves de la maladie lorsque vers l'âge adulte elles émigrent dans les grandes cités.

Semblablement, la maladie est très meurtrière lorsqu'elle se propage dans les contrées qui jusqu'alors en avaient été préservées. Lorsque la tuberculose est depuis longtemps très répandue dans un pays, elle n'a guère de tendance à affecter le caractère aigu et rapidement mortel. La mortalité relative est en raison inverse de la morbidité. Néanmoins la tuberculose reste, surtout dans les agglomérations, une maladie très fréquente, d'abord parce que de son maintien même dépend l'immunisation au moins relative de la population prise dans son ensemble, ensuite parce que les conditions de la vie citadine, si elles permettent les contaminations vaccinantes, ont d'autre part pour effet, le paupérisme aidant, de débiliter l'organisme, de déprimer ainsi les fonctions protectrices, et de soumettre fréquemment les individus à des contagions trop fortes et trop nombreuses; au surplus, il naît toujours une certaine proportion d'individus très réceptifs. Dans ces conditions l'état d'équilibre persiste. C'est au cours de l'enfance et de l'adolescence que s'effectuent les discrètes contaminations vaccinantes, de même que c'est pendant cette période que l'on voit s'élever le nombre des individus qui acquièrent une résistance notable vis-à-vis de la toxine diphtérique. Du fait qu'une première atteinte peut conférer une certaine résistance, on ne doit pas inférer que cette immunité sera plus solide si cette atteinte a été plus sévère, si par exemple elle s'est manifestée, au cours de l'enfance, sous forme de polyadénite suppurée ou d'ostéite grave; en effet, le fait que la tuberculose a pu revêtir un caractère aussi sérieux et n'a pu être enrayée plus tôt démontre déjà que le sujet qui en souffre appartient à la catégorie des individus médiocrement vaccinables; on conçoit ainsi que bien qu'ayant guéri, il puisse être atteint dans la suite de tuberculose pulmonaire.

Néanmoins, même les individus condamnés à mourir phtisiques bénéficient d'un état plus ou moins marqué d'immunité relative, et c'est ce qui explique précisément la tendance de la maladie à la localisation, et la fréquente intégrité, chez le tuberculeux pulmonaire, des autres organes; nous avons insisté suffisamment sur ce point. La guérison des lésions tuberculeuses s'effectue essentiellement grâce à des proliférations conjonctives susceptibles de s'organiser en créant du tissu fibreux cicatriciel. On ignore d'ailleurs pourquoi ce travail protecteur peut s'accomplir chez certains individus tandis qu'il fait défaut chez d'autres, où la pullulation du germe se poursuit et donne lieu à l'abondante formation de produits microbiens nécrotisants. On n'a pas réussi à établir de rapport très précis entre le processus curateur et l'apparition d'anticorps déterminés. Il semble bien que chez les tuberculeux très gravement atteints la production de sensibilisatrices capables de donner lieu à la fixation de l'alexine sur les microbes soit moins active, mais d'autre part de tels anticorps apparaissent, de même que les agglutinines, chez les animaux auxquels on injecte des bacilles tués, lesquels pourtant ne possèdent pas de propriétés vaccinantes appréciables. La tuberculine ne vaccine pas davantage; la résistance partielle est liée à la présence actuelle ou assez récente, dans l'organisme, de bacilles vivants. Telle est aussi la condi-

tion nécessaire à l'existence de l'allergie que révèle la sensibilité à la tuberculine, et il est hautement vraisemblable que cette sensibilité a une signification de défense. Théoriquement donc, il y a intérêt au point de vue préventif à administrer des bacilles suffisamment atténués pour n'être point capables d'engendrer de sérieuses lésions, mais qui néanmoins sont aptes encore à développer la susceptibilité à la tuberculine, et c'est sur ces données que se fondent les tentatives de vaccination entreprises par Calmette et qui comportent l'ingestion de bacilles atténués par culture prolongée sur des milieux biliés. Behring notamment avait cherché à protéger l'espèce bovine en recourant à l'injection intraveineuse de bacilles d'origine humaine, lesquels sont, pour ces animaux, relativement peu virulents. Mais la résistance conférée n'est que passagère, et d'autre part les bacilles sont susceptibles de se maintenir longtemps en vie dans les ganglions, peut-être aussi dans d'autres organes, et de les rendre dangereux pour l'homme. Le bacille tuberculeux conserve très longtemps sa virulence même dans les organismes résistants, par exemple lorsqu'on inocule à la poule des bacilles tuberculeux humains (Borrel).

Ce caractère d'invulnérabilité du bacille tuberculeux autorise à penser que beaucoup de cas de tuberculose de l'adulte représentent des rechutes d'infections anciennes, contractées pendant le jeune âge et qui durant des années étaient demeurées latentes ou torpides. Mais on ne saurait méconnaître que l'adulte peut être victime de contagions nouvelles ; la maladie peut se transmettre d'un adulte à l'autre, ainsi que l'attestent les cas de tuberculose conjugale, de contagion parmi les employés qui travaillent côte à côte avec des tuberculeux dans des bureaux insalubres, etc. Nous avons mentionné déjà les tentatives de vaccinothérapie par l'injection de quantités faibles et soigneusement dosées de tuberculine. Quant à la sérothérapie, elle est totalement inopérante.

La *fièvre récurrente* est une affection très intéressante en ce qu'elle nous montre clairement que les deux adversaires aux prises, le parasite et l'hôte, peuvent traverser alternativement des périodes de succès et de revers. Tout d'abord, et pendant une semaine environ, le spirochète parvient à pulluler dans le sang ; survient ensuite une période d'apyrexie de 4 à 6 jours durant laquelle on ne le retrouve guère que dans les organes internes et notamment la rate. Au bout de ce temps on constate une nouvelle offensive du virus qui reparaît dans la circulation ; c'est le second accès, plus court en général que le premier et auquel succède souvent la guérison définitive ; on observe cependant parfois un troisième accès. L'étude des propriétés du sérum rend compte de la défervescence qui signale la fin du premier accès, et du fait qu'à ce moment le sang s'épure de ses parasites. On constate en effet que le sérum manifeste un pouvoir agglutinant et bactériolytique impliquant l'opsonification des spirochètes qui dès lors peuvent être entraînés, par accolement aux leucocytes et sans doute aussi aux plaquettes, dans les organes internes où la phagocytose se poursuit. Mais comment expliquer le retour de l'infec-

tion sanguine qu'on observe lors du second accès ? Levaditi et Roché ont montré qu'il s'agit d'une adaptation microbienne à l'action des humeurs. En effet, les spirochètes contenus dans le sang prélevé lors d'un second accès sont nettement plus résistants que les spirochètes venant d'un premier accès, à l'influence bactéricide du sérum extrait peu après la fin du premier accès. D'autre part, c'est après le second accès, c'est-à-dire au moment où la convalescence définitive s'installe, que le sérum est doué au plus haut point des propriétés antimicrobiennes (Wasilewski).

Causée par un spirochète beaucoup plus résistant que le précédent, la *syphilis* donne lieu également à des alternatives d'accalmie et de recrudescence dont l'interprétation est vraisemblablement analogue ; à vrai dire, l'influence des substances actives du sérum ne se manifeste pas par des phénomènes frappants comme l'agglutination et la bactériolyse, le spirochète pâle est très peu vulnérable, ce qui d'ailleurs est en rapport avec l'extrême ténacité de l'infection qu'il provoque. D'autre part, la syphilis se rapproche de la tuberculose en ce qu'une immunité partielle s'établit qui bientôt lui enlève son caractère originel d'infection généralisée en limitant la pullulation à des régions plus circonscrites ; en outre, elle modifie l'organisme de façon telle qu'il n'est plus apte à présenter, lors d'une nouvelle contamination, les mêmes symptômes initiaux, c'est-à-dire le chancre. L'analogie avec la tuberculose se poursuit en ce qu'un état allergique apparaît qui développe remarquablement les lésions inflammatoires par rapport au nombre de germes qu'elles renferment, d'où l'aspect nouveau (gommes) qu'elles revêtent à une certaine période de l'évolution morbide. Il est des syphilitiques qui ne parviennent jamais à annihiler le parasite ni même à empêcher sa dissémination, de telle sorte que finalement, au bout d'un délai généralement fort long, leurs centres nerveux eux-mêmes sont envahis, ce qui résulte probablement de ce que les phénomènes d'allergie comportant d'intenses réactions cellulaires ne se manifestent pas avec l'énergie voulue pour opposer une barrière efficace à l'éparpillement des spirochètes, lesquels développent sans doute de plus en plus, par une adaptation continue, leurs qualités agressives.

Comme dans la fièvre récurrente et vraisemblablement comme dans la syphilis, les phénomènes de sérorésistance sont très prononcés dans les *trypanosomoses* chroniques, où l'on observe aussi des alternances d'amendement et d'aggravation de l'infection, auxquelles correspondent des fluctuations dans la courbe thermique et l'abondance des parasites dans la circulation. Les sujets infectés fabriquent des anticorps (Laveran et Mesnil), auxquels malheureusement les parasites deviennent bientôt insensibles. Par exemple, le sérum d'un chien inoculé depuis assez longtemps de trypanosomes se montre trypanolytique pour les parasites de même espèce qui rapidement pullulent dans le sang d'un rat tout récemment inoculé, mais ne produit pas cet effet sur les parasites existant dans le sang du chien lui-même ; ceux-ci ont réussi à acquérir l'invulnérabilité (Rodet et Vallet). Très étudiée par Mesnil et Brimont, Ehrlich, Levaditi

et Mutermilch, etc., cette sérorésistance peut s'établir même *in vitro*, et promptement, par contact des trypanosomes et du sérum actif ; on sait que ces parasites sont semblablement doués de l'aptitude à s'accoutumer à divers médicaments, tel l'atoxyl, et l'on comprend ainsi leur persistance extrême. Quoi qu'il en soit, les ressources que l'organisme déploie pour combattre les protozoaires et que Laveran et Mesnil notamment ont mises en évidence, sont de même ordre que celles qu'il met en jeu pour lutter contre les bactéries. Notamment, le pouvoir opsonique qui a pour effet de provoquer l'attachement des trypanosomes aux leucocytes s'observe très nettement, et l'on constate une phagocytose très active lorsque par exemple on inocule le trypanosome de Lewis à des rats immunisés ou à des animaux doués de l'immunité naturelle.

Les mêmes analogies rapprochent, de l'immunité antibactérienne, la résistance que l'organisme peut acquérir vis-à-vis des *virus invisibles*. Le conflit avec les cellules ne peut être suivi, mais on démontre aisément, en éprouvant la valeur préventive des immunsérums, que ceux-ci recèlent des anticorps. Par exemple, le sérum des individus récemment vaccinés ou guéris de variole, celui des bêtes bovines qui ont survécu à la peste, celui des organismes immunisés contre la rage, neutralisent *in vitro* le virus vaccinal, pestique ou rabique. Le sérum des individus guéris de poliomyélite ou de rougeole possède d'incontestables vertus curatives ou préventives.

Quant aux *tumeurs malignes*, dont l'étiologie reste enveloppée de ténèbres, leur étude permet de recueillir des faits d'immunité vis-à-vis, sinon du facteur causal, au moins de l'implantation du néoplasme, que l'on greffe sur un sujet neuf. L'échec d'une greffe est dû à une réaction leucocytaire trop vive qui isole le tissu inséré, empêche l'établissement des connexions indispensables avec l'organisme de l'hôte, et notamment s'oppose à la vascularisation. Une tumeur de souris greffée sur un rat nouveau-né peut s'y développer, mais elle se résorbe ensuite peu à peu au fur et à mesure que l'animal grandit (Gheorghiu). Pour expliquer ce fait, il y a lieu d'admettre que des anticorps cytotoxiques apparaissant peu à peu dans les humeurs se montrent bientôt capables de provoquer la régression du tissu néoplasique d'origine étrangère qui tout d'abord avait pu prospérer sans entraves. Etant donné qu'il existe des isoanticorps, cette interprétation est sans doute applicable également à la régression des greffes tumorales provenant d'individus différents de même espèce. On sait d'ailleurs que la résistance à la greffe n'implique pas l'inaptitude à contracter une tumeur spontanée. Si tant est qu'elle existe, l'immunité antitumorale vraie, c'est-à-dire la résistance à l'agent étiologique, nous est inconnue comme l'étiologie même.

ANAPHYLAXIE

Par A. BESREDKA
Professeur à l'Institut Pasteur.

I

INTRODUCTION

Parmi les grands problèmes de la biologie il y en a peu qui se soient aussi rapidement emparés de l'attention générale que celui concernant l'anaphylaxie et les moyens de la combattre. Médecins, chimistes, philosophes en ont parlé avec abondance. On a été d'autant moins gêné d'émettre une opinion personnelle que le problème renfermait de nombreux inconnus ; des faits imprévus, auxquels on ne cessait de se heurter, excitaient l'imagination des savants. L'intérêt suscité par l'étude de l'anaphylaxie n'était, d'ailleurs, pas uniquement d'ordre spéculatif. Par certains côtés cette étude touchait à des questions vitales, telles que la sérothérapie et l'assimilation des aliments.

Il a été beaucoup publié sur les diverses manifestations de l'hypersensibilité chez l'homme et les animaux, si bien que pour prendre connaissance des ouvrages parus depuis la première note de Charles Richet, des mois n'eussent pas suffi ; encore fût-on loin d'avoir épuisé toutes les affirmations, parfois contradictoires, souvent nébuleuses, que comporte aujourd'hui la bibliographie.

Cependant, pour peu que l'on veuille s'en tenir strictement aux expériences de laboratoire, on arrive à se faire de l'anaphylaxie une idée assez claire. Il reste, certes, encore des points obscurs, voire mystérieux, qui ne font, d'ailleurs, qu'ajouter à l'attrait du problème. Mais, d'ores et déjà, nous sommes en possession d'un ensemble de faits précis, bien établis, qui font de cette étude un des chapitres les plus captivants de la physiologie générale.

Voici dans quelles circonstances, dans la pratique, on est amené à

connaître l'anaphylaxie. Un malade est atteint d'une maladie infectieuse; son état nécessite l'injection d'un sérum thérapeutique. Le cas étant urgent, on se décide à procéder vite et, pour cela, on injecte du sérum directement dans la circulation générale. A peine le contenu de la seringue est-il vidé, que la figure du malade change d'expression : elle exprime de l'angoisse. Le malade dont la face est devenue vultueuse est pris de suffocation, accompagnée de sueur et de faiblesse cardiaque. On croit assister à une intoxication suraiguë, devant aboutir, en quelques minutes, à une issue fatale. Mais, cinq-dix minutes se passent ; l'aggravation à laquelle on s'attendait ne se produit pas. Au contraire, les symptômes tendent à s'amender; une demi-heure ou une heure après, tout rentre, généralement, dans l'ordre. Pendant longtemps on conserve le souvenir de cette alerte, si bien que, malgré l'utilité d'une nouvelle injection, on hésite à la recommencer.

Ces accidents se produisent souvent à la suite de l'introduction de sérum dans la cavité rachidienne, au cours de la méningite cérébro-spinale.

*
* *

Est-ce, parce qu'il est toxique, que le sérum donne lieu à des accidents ? C'est très peu probable, car le même sérum, injecté à d'autres personnes, ne provoque aucun trouble. La cause de la toxicité doit donc résider dans le malade. En effet, lorsqu'on l'interroge sur son passé, on ne manque pas d'apprendre qu'autrefois il avait déjà reçu du sérum.

Des phénomènes de même ordre peuvent s'observer aussi chez les animaux.

Ce qui communique à ces phénomènes l'allure si mystérieuse, c'est qu'ils sont provoqués par des substances dont la réputation d'innocuité est solidement établie. Fait non moins troublant, cette toxicité ne se déclare qu'à la suite d'une injection renouvelée de sérum. Or, la pratique des vaccinations chez les animaux, ainsi que tout l'acquis de nos connaissances sur l'immunité, nous avaient préparé à un phénomène juste inverse : l'organisme ne supporte-t-il pas d'habitude mieux les produits injectés la deuxième fois que la première ?

Ce sont ces énigmes que de nombreux savants essayèrent d'éclaircir par la voie expérimentale. Dès le début, il était manifeste que la toxicité s'annonçant avec une pareille violence, lors de la réinjection, devait être imputée moins à la substance employée qu'à l'organisme injecté.

*
* *

C'est le cobaye qui se montra, dans la plupart des recherches, l'animal de choix pour l'étude expérimentale. Encore aujourd'hui, on ne saurait trouver un guide plus sûr que lui, pour s'orienter dans le dédale des phénomènes anaphylactiques.

Voici, en grandes lignes, ce que nous enseigne l'expérience du laboratoire. Un cobaye neuf auquel on injecte du sérum de cheval sous la peau, dans les veines ou dans le péritoine, ne s'en trouve nullement affecté sur-le-champ, quelle que soit la dose de sérum injecté. Dans les premiers moments, qui suivent l'injection, il est parfois mal à son aise, mais l'effet de ce léger traumatisme disparaît vite ; dans la suite, rien dans sa façon d'être ne fait supposer qu'il y eut quelque chose de changé en lui.

Un mois, six mois, un an se passent. Le cobaye se porte à merveille ; son poids continue à augmenter. Une deuxième injection de sérum est pratiquée; la dose (1/10-1/40 centimètre cube) est si minime que son innocuité est hors conteste. A peine l'aiguille de la seringue est-elle retirée de la veine, que le cobaye commence à s'agiter. Avec une insistance inaccoutumée il se frotte le nez, comme s'il était en proie à de vives démangeaisons. Tout d'un coup il se met à tourner, en décrivant un cercle de plus en plus rétréci. Des soubresauts violents secouent tout son corps. A un moment donné, les convulsions deviennent plus espacées. Visiblement exténué, il se couche sur le côté. Des phénomènes paralytiques apparaissent : les sphincters vésical et anal se relâchent. Les mouvements respiratoires, dyspnéiques au commencement, se ralentissent; au bout de quelques instants, on voit l'animal rendre le dernier soupir. Le tout dure de cinq à dix minutes au maximum.

A l'autopsie, on constate une congestion hémorragique des viscères, surtout de l'estomac et de l'intestin, ce qui ne saurait expliquer la mort ; c'est tout. La véritable cause de la mort nous échappe.

Entre ce cobaye et le malade dont il a été question plus haut, la ressemblance des symptômes cliniques s'impose ; ceux-ci éclosent sous l'influence de la même cause. On pouvait donc espérer pénétrer le mécanisme de l'anaphylaxie chez l'homme, par l'étude de celui du cobaye.

Chez le cobaye, sensibilisé par une première injection, on trouve dans le sang, malgré l'apparence d'un état normal parfait, une propriété nouvelle. Lorsqu'on injecte son sang ou son sérum à un cobaye neuf, ce dernier devient d'emblée hypersensible. Le cobaye anaphylactisé renferme donc dans le sang une substance qui ne se trouve pas dans celui d'un cobaye normal. C'est cette substance qui distingue le cobaye sensibilisé et le « marque », pour ainsi dire, jusqu'à la fin de ses jours.

Voilà un premier fait d'une haute importance ; il découle directement des recherches sur les animaux de laboratoire. Nous y reviendrons dans le cours de l'ouvrage.

*
* *

Dans leur désir d'élargir le domaine de l'anaphylaxie et de l'étendre à la pathologie humaine, les cliniciens ont commis, dans bien des circonstances, des abus de langage. En présence de certains syndromes inexplicables, soit au cours des intoxications par produits chimiques (arséno-

benzols), soit au cours des maladies infectieuses ou autres (crises d'éclampsie ou d'épilepsie), ils ont mis sur le compte de l'anaphylaxie des phénomènes qui n'en ressortissaient certainement pas.

Qualifier d'anaphylactique un syndrome uniquement parce qu'il y ressemble cliniquement, c'est risquer de faire bien souvent fausse route. La bile de bœuf, introduite dans la trachée du lapin, provoque aussi des symptômes simulant le choc anaphylactique. L'asphyxie consécutive à la pénétration d'un coagulum dans les capillaires rappelle à s'y méprendre le choc. Une comparaison n'est pas une raison. Aussi faut-il toujours se demander, avant d'invoquer l'anaphylaxie, s'il y a eu apport d'une substance sensibilisante ou si le sérum du sujet, suspect d'anaphylaxie, est capable de transmettre l'hypersensibilité à un sujet neuf.

En procédant ainsi, on discerne assez facilement le vrai phénomène d'anaphylaxie de tant d'autres qui n'en ont que l'apparence.

La crainte des accidents anaphylactiques n'a pas été, au début, sans paralyser quelque peu les bienfaits de la sérothérapie. De toute nécessité il ne fallait pas délaisser le traitement par sérums, et il ne fallait pas avoir à se préoccuper des accidents susceptibles d'en résulter. De ces préoccupations est né le chapitre de l'antianaphylaxie, un des plus suggestifs de l'histoire de l'immunité.

II

PREMIERS TRAVAUX SUR L'ANAPHYLAXIE

Si des phénomènes d'hypersensibilité avaient déjà été signalés, d'une façon générale, par Koch, Hayem, Behring, Brieger, Knorr, Flexner, J. et. P. Courmont, Rist, même par Magendie dès 1839, c'est à Charles Richet que nous devons non seulement le terme heureux d'anaphylaxie, mais encore la chose elle-même. C'est lui qui, par une série de recherches sur le sérum d'anguille, tout d'abord, puis sur les poisons des actinies, fit entrer cette notion nouvelle dans le domaine de la biologie ; c'est Richet qui montra qu'il ne s'agit pas d'un fait isolé, mais d'un processus d'une portée générale.

En étudiant l'action toxique des actinies, Portier et Richet avaient réussi à extraire de ces dernières un poison dont on pouvait déterminer avec précision la dose toxique. Ils l'appelèrent congestine, en raison de sa propriété de déterminer chez les animaux une congestion intense des viscères — estomac, foie, reins et intestin.

Richet et Portier avaient déterminé la dose d'actino-congestine, qui pouvait être injectée dans les veines du chien, sans le tuer. En dépassant

cette dose, ils tuaient le chien. Seulement, l'animal ne mourait pas de suite. Il ne présentait rien d'inquiétant aussitôt après l'injection, et ce n'est qu'au bout de quelque temps que les troubles faisaient leur apparition ; ceux-ci allaient en s'aggravant pendant deux jours, pour aboutir à la mort vers le troisième jour.

Les choses se passaient autrement chez un chien qui antérieurement avait déjà reçu une faible dose de congestine : à celui-ci il suffisait d'injecter une dose égale au vingtième de la dose primitive, pour voir apparaître déjà, au bout de quelques secondes, des phénomènes graves d'emblée : vomissements violents, dyspnée, paraplégie, etc.

« L'expérience caractéristique, dit Richet (1), celle qui m'a présenté le phénomène dans toute son indiscutable netteté, a été faite sur le chien Neptune. C'était un chien exceptionnellement vigoureux et bien portant. Il avait reçu d'abord 0,1 centimètre cube de liquide glycériné (extrait glycériné des tentacules de l'actinie) sans être malade. Vingt-deux jours après, comme il était en excellente santé, je lui injecte la même dose de 0,1 centimètre cube. Alors aussitôt, quelques secondes après que l'injection a été terminée, il est extrêmement malade ; la respiration devient angoissée, haletante. Il peut à peine se traîner, se couche sur le flanc, est pris de diarrhée et de vomissements sanguinolents. La sensibilité est abolie et il meurt en 25 minutes. »

En d'autres termes, la dose de congestine qui n'affectait aucunement le chien normal, rendit extrêmement malade le chien anaphylactisé et le tua.

Rien ne peut mieux donner une idée de l'intensité du phénomène, d'après Richet, que la différence, dans les deux cas, de la dose vomitive. Chez le chien normal, il n'y a pas de vomissement même avec 0 gr. 080 de congestine ; chez le chien anaphylactisé, il y a vomissement avec 0 gr. 001. L'état anaphylactique rend donc, dans le cas particulier, l'organisme 80 fois plus sensible.

Les premiers travaux de Portier et de Richet datent de 1902.

*
* *

L'année suivante (1903), Arthus publia des recherches sur l'hypersensibilité des lapins vis-à-vis du sérum de cheval (2). En renouvelant, à des intervalles déterminés, les injections de sérum, il remarqua que ce dernier se résorbait d'abord facilement. A partir de la quatrième injection, le sérum donnait lieu à une infiltration locale. Molle d'abord, cette infiltration devenait indurée après la cinquième injection ; elle prenait l'aspect gangréneux, lors des injections ultérieures. Les mêmes phénomènes s'observaient lorsque les injections, faites d'abord dans le péritoine, étaient suivies d'injections sous la peau.

(1) Ch. Richet. *L'anaphylaxie*, p. 3, édit. F. Alcan.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LV, p. 817.

Chez des lapins ayant reçu plusieurs fois du sérum sous la peau, on pouvait déterminer des troubles graves et même la mort, en leur injectant ensuite du sérum dans les veines.

Des phénomènes analogues ont été obtenus avec du lait. La réaction était strictement spécifique : les animaux, préalablement traités par du lait, se montraient sensibles vis-à-vis d'une nouvelle injection de lait et non pas vis-à-vis d'une injection de sérum. Comme l'a dit Arthus, « le lapin anaphylactisé par et pour le sérum, ne l'est pas pour le lait, et inversement » (1).

*
* *

La même année (1903) ont paru les observations de v. Pirquet et Schick, relatives à l'hypersensibilité de l'homme vis-à-vis du sérum. Dans une courte note ayant précédé leur étude clinique bien connue, ces auteurs mirent en relief ce fait important que l'organisme, traité par certaines substances, devient apte à réagir, plus rapidement et plus fortement, à cette même substance lors de sa réinjection.

Ces auteurs ont décrit sous le nom de « maladie sérique » un ensemble de troubles variés, observés chez les enfants soumis au traitement par les sérums antidiphtérique ou antiscarlatineux. Ils ont remarqué notamment que, chez les enfants ayant reçu du sérum pour la première fois, les accidents sériques apparaissaient après 7-12 jours d'incubation, jamais avant 6 jours. Par contre, chez les enfants injectés pour la deuxième fois, la période d'incubation était notablement raccourcie ; la maladie sérique pouvait se déclarer aussitôt après l'injection ou bien quelques heures après, et cela avec des doses minimes de sérum.

La première injection de sérum sensibilisait donc l'enfant : si bien que, lors d'une nouvelle injection, les accidents sériques apparaissaient plus vite, plus régulièrement et à la suite d'une dose de sérum plus faible que celle injectée la première fois.

*
* *

L'étude de l'anaphylaxie sérique n'est entrée dans la phase féconde, au point de vue expérimental, que le jour où l'on eut l'idée de s'adresser au cobaye qui est l'animal de prédilection pour ces recherches.

Dans les laboratoires de sérothérapie américains, il a été fait depuis longtemps cette observation curieuse : les cobayes servant au dosage du sérum antidiphtérique, se montraient par la suite d'une sensibilité toute particulière vis-à-vis du sérum de cheval. Au cours de sa visite en Amé-

(1) Comme nous allons le voir plus loin, la nature anaphylactique du phénomène observé par Arthus est aujourd'hui mise en doute, notamment à la suite des recherches du savant américain Opie.

rique, Ehrlich en entendit parler par Theobald Smith. Dès sa rentrée à Francfort, il confia l'étude de ce phénomène à son collaborateur Otto.

Indépendamment de ce dernier, deux savants américains, Rosenau et Anderson, s'en occupèrent en même temps. En 1906, on vit paraître simultanément deux mémoires importants traitant le même sujet : l'un d'Otto dans le Leuthold-Gedenkschrift (1), l'autre de Rosenau et Anderson, dans la Collection de monographies du Laboratoire d'Hygiène de Washington (2).

Ces deux mémoires ont eu le grand mérite de communiquer un élan remarquable à l'étude expérimentale de l'anaphylaxie. De nouveaux travaux firent leur apparition et se succédèrent avec une rapidité surprenante.

Le phénomène, auquel Otto avait attaché le nom de Theobald Smith, consiste en ceci. Soit un cobaye auquel on injecte, en vue du dosage de sérum antidiphtérique, un mélange de toxine et d'antitoxine. Réinjecté, quelque temps après, avec plusieurs centimètres cubes de sérum normal de cheval, dans le péritoine ou sous la peau, ce cobaye est susceptible de manifester des symptômes graves, même mortels.

Dans les expériences d'Otto, il s'agissait de cobayes chez lesquels la première injection remontait à 5-12 semaines. En leur réinjectant, après ce délai, 6 centimètres cubes de sérum normal de cheval sous la peau, ce savant a remarqué que ses cobayes présentaient des signes d'anxiété et de souffrance : leur respiration devenait dyspnéique, le cœur faiblissait, la température descendait au-dessous de la normale. Une demi-heure après, la moitié des cobayes injectés étaient déjà morts ; les autres, après avoir été malades, se rétablissaient rapidement.

Aucun des témoins ayant reçu la même dose (6 centimètres cubes) de sérum de cheval, en première injection, ne fut malade ; on aurait pu leur injecter une dose même plus élevée de sérum sans provoquer aucun trouble.

En présence de ce fait inattendu, Otto s'est demandé si le phénomène en question était particulier seulement au sérum de cheval, à l'exclusion de tout autre.

L'expérience lui montra que les cobayes ayant servi au dosage du sérum antidiphtérique, c'est-à-dire des cobayes ayant reçu de la toxine diphtérique et du sérum de cheval, se comportaient vis-à-vis des sérums de lapin, de chèvre ou de bœuf comme des cobayes neufs. En d'autres termes, les animaux primitivement injectés avec de la toxine et du sérum de cheval, n'étaient sensibilisés que vis-à-vis du sérum de cheval ; ils demeuraient indifférents à la réinjection de sérum de tout animal autre que le cheval.

Restait à savoir quelle était la substance qui, dans le mélange primiti-

(1) *Das Th. Smithsche Phœnomen der Serum-Ueberemfindlichkeit*, Berlin, 1906.
(2) A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum, *Bull. Hygien. Laborat. Washington*, nº 29, avril 1906.

vement injecté, communiquait l'hypersensibilité au cobaye : était-ce la toxine diphtérique, était-ce le sérum de cheval renfermant de l'antitoxine ?

Un certain nombre de cobayes furent injectés avec de la toxine diphtérique ; 4-12 semaines plus tard, ils reçurent du sérum de cheval. Cette épreuve n'amena aucune réaction appréciable : la toxine n'est donc pour rien dans le phénomène.

Cela établi, à une autre série de cobayes il fut injecté des doses variables de sérum antidiphtérique seul, non mélangé avec de la toxine ; 4-12 semaines plus tard, ces cobayes furent éprouvés avec 6 centimètres cubes de sérum de cheval sous la peau ; aucun des cobayes n'est mort ; un certain nombre d'entre eux seulement ont présenté des troubles caractéristiques.

De l'ensemble de ces expériences, Otto a conclu que la toxine en elle-même ne jouait aucun rôle, si ce n'est qu'elle favorisait la production de l'hypersensibilité, mais que c'était le sérum de cheval dans lequel il fallait chercher la cause essentielle du phénomène. Otto a, de plus, constaté que les troubles s'observaient surtout chez des cobayes ayant été primitivement injectés avec de faibles doses de sérum. D'après ses expériences, les cobayes, préparés par un mélange de sérum et de toxine diphtérique, mouraient dans 50 o/o des cas.

Tout en déclarant ignorer le mécanisme du phénomène en question, Otto ne manqua pas d'établir une analogie avec les accidents que l'on observe parfois chez l'homme, à la suite de l'injection du sérum.

*
* *

Presque en même temps, les deux savants américains, Rosenau et Anderson, firent paraître leur étude très documentée : « Sur les causes de la mort subite à la suite de l'injection du sérum de cheval ».

Pour éviter des redites, faisons remarquer que, dans les lignes principales, leurs recherches concordent entièrement avec celles d'Otto. Ces auteurs ont fait ressortir ce fait important que l'on pouvait prémunir les cobayes contre les accidents anaphylactiques, en leur injectant des doses massives et répétées de sérum. Nous y reviendrons plus loin.

Ils ont, en plus, apporté des précisions d'une grande valeur. Ainsi, ils ont établi que, entre le moment de la sensibilisation du cobaye et celui où le cobaye est mûr pour réagir à la seconde injection, il fallait une période d'incubation d'au moins dix jours. Ils ont vu aussi que, pour sensibiliser le cobaye, il suffisait d'une dose extrêmement faible de sérum (un millionième de centimètres cubes), et que, l'état d'hypersensibilité, une fois établi, pouvait persister pendant des mois.

Rosenau et Anderson ont déclaré, avoir sensibilisé des cobayes au sérum de cheval, en leur donnant à manger de la viande de cheval ou du sérum sanguin.

Comme Otto, ils se sont rendu compte que la réaction anaphylactique est strictement spécifique.

Dans le but d'enlever au sérum sa toxicité, lors de la deuxième injection, ces savants traitèrent le sérum par divers agents, physiques et chimiques, mais sans succès. Seul le chauffage du sérum à 100° eut raison de la toxicité du sérum ; nous y reviendrons.

Pour ce qui concerne le mécanisme intime de l'anaphylaxie, Rosenau et Anderson étaient d'avis qu'il fallait le chercher dans la production d'un anticorps. Au moment de la seconde injection, la substance toxique du sérum entrerait, d'après eux, en combinaison avec un anticorps et donnerait ainsi lieu à des troubles que l'on sait.

*
* *

Les faits établis par Otto, d'une part, par Rosenau et Anderson, d'autre part, peuvent se résumer ainsi. L'injection d'une faible dose (1/250 à 1/1.000.000 centimètre cube) de sérum de cheval crée chez le cobaye un état d'hypersensibilité, ou d'anaphylaxie. L'addition de toxine diphtérique, sans être indispensable, rend cet état plus accusé. Un intervalle d'au moins 10 à 12 jours est nécessaire entre l'injection sensibilisante (faible dose de sérum) et l'injection seconde ou toxique (5 centimètres cubes de sérum) dans le péritoine. Lorsque l'intervalle entre les deux injections est plus court et que l'injection seconde, ou toxique, est faite avant l'expiration du délai de 10-12 jours, le cobaye ne réagit que très peu ou pas du tout. Dans ce dernier cas, il reste, dans la suite, pendant quelque temps insensible à toute nouvelle injection de sérum, celle-ci fût-elle même pratiquée après l'expiration de 12 jours. En d'autres termes, du fait d'avoir reçu dans le péritoine une dose massive de sérum, avant l'installation de l'état anaphylactique, l'animal demeure immun pendant quelque temps.

Tel a été exactement l'état de nos connaissances au moment où ont paru nos deux premières publications sur l'anaphylaxie et l'antianaphylaxie (en 1907), faites en collaboration avec E. Steinhardt (1).

*
* *

Pour avoir un fil conducteur au milieu de tous les faits que nous venons de résumer, qui à l'époque paraissaient aussi dépareillés qu'incompréhensibles, parce que sortant tout à fait du cadre des phénomènes connus, nous nous demandâmes, dès le début, si le cobaye sensibilisé, jouissant d'une excellente santé, en apparence, ne cachait pas, en réalité, quelque lésion latente du système nerveux. Une deuxième injection, faite 10-12 jours après la première, ne vient-elle pas réveiller ladite

(1) De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, p. 217. Du mécanisme de l'antianaphylaxie, *ibid.*, 1907, p. 384.

lésion nerveuse et déclancher de la sorte des accidents aboutissant à la mort ?

Cette hypothèse montre à quel point on marchait dans l'inconnu. Le désarroi était tel que l'on ne pouvait procéder que par tâtonnements et hypothèses.

En partant de la supposition sur l'origine nerveuse de l'anaphylaxie, nous décidâmes de porter le sérum, lors de la seconde injection, non pas dans le péritoine ou sous la peau, comme faisaient nos prédécesseurs, mais directement dans le cerveau. En venant frapper droit la cellule sensible, nous escomptions provoquer des accidents anaphylactiques d'une manière plus rapide, avec des doses plus faibles et avec une constance plus grande qu'on ne le réalisait lorsqu'on injectait le sérum dans le péritoine ou sous la peau.

C'est ce qui arriva, en effet.

En introduisant au cobaye sensibilisé, sous la dure-mère, un quart de centimètre cube de sérum de cheval, et même moins, nous constatâmes, au bout de une à deux minutes, les mêmes symptômes qu'après l'injection de 5 centimètres cubes dans le péritoine. Mais ce qui est plus : tandis que les injections intrapéritonéales (5 centimètres cubes) entraînaient la mort dans 25 o/o des cas seulement, celles pratiquées dans le cerveau donnaient une mortalité de presque 100 o/o. De temps en temps, on voyait des cobayes qui, quoiqu'injectés par la voie cérébrale, échappaient à la mort, mais ceux-ci ne manquaient jamais de présenter des symptômes graves des plus caractéristiques.

Il est à peine besoin d'ajouter que nous avons eu soin de nous assurer que les cobayes neufs ou des cobayes, préparés avec une autre substance que le sérum, supportaient impunément, en injection intracérébrale, un quart de centimètre cube de sérum de cheval. Il en fut de même des cobayes, sensibilisés au moyen du sérum de cheval et réinjectés ensuite dans le cerveau, avec un quart de centimètre cube d'un liquide différent, tel que bouillon ou eau physiologique.

Tout comme dans l'épreuve par la voie péritonéale, nous n'avons jamais vu se produire de troubles anaphylactiques, quand la période de préparation, qui est de 8 à 12 jours, n'avait pas été respectée, c'est-à-dire quand le délai se trouvait abrégé entre l'injection sensibilisante et l'injection dans le cerveau.

Cette épreuve par la voie cérébrale n'offre pas qu'un intérêt théorique, en faisant ressortir la participation du système nerveux ; elle présente l'avantage — fort précieux, surtout au début de ces recherches — de rendre possibles les recherches sur l'immunité antianaphylactique. Avant d'instituer celles-ci, il fallait, en effet, posséder un moyen sûr de faire périr les cobayes sensibilisés, à coup sûr, à toute inoculation d'épreuve. Or, la régularité avec laquelle les cobayes préparés succombent à l'épreuve cérébrale permettait de contrôler l'efficacité d'un procédé protecteur : un cobaye traité, qui résiste à l'épreuve cérébrale, ne saurait devoir sa survie qu'à l'intervention antianaphylactique. Cette certitude que ni la

voie péritonéale, ni la voie sous-cutanée ne furent capables de donner, l'épreuve par la voie cérébrale put seule nous la garantir.

Notons que, dès notre premier mémoire paru en 1907, nous avions visé principalement l'étude de l'antianaphylaxie. C'était le principal objectif dans toutes nos recherches qui se sont suivies depuis : l'étude des différentes modalités de l'antianaphylaxie et leur mécanisme.

Dans l'intérêt de l'exposé, nous allons abandonner l'ordre chronologique.

Nous examinerons les trois manifestations essentielles, par lesquelles se traduit l'anaphylaxie, qui sont la propriété sensibilisante, toxique et antianaphylactique.

III

SENSIBILISATION

Considérée du point de vue de l'anaphylaxie, toute substance protéique — sérum, lait, blanc d'œuf et d'autres — peut se présenter sous trois aspects différents. Suivant les conditions de l'expérience, elle peut sensibiliser l'animal lorsque ce dernier est encore neuf; elle peut déclancher un choc mortel chez un animal déjà sensibilisé ; elle peut, en désensibilisant ce dernier, le protéger contre le choc anaphylactique.

Nous aurons à examiner, pour nous faire une idée de l'ensemble du processus anaphylactique, les trois fonctions : sensibilisante, toxique et vaccinante. Nous étudierons ces diverses manifestations sur le sérum qui, à cet égard, est le protéique de choix, tant au point de vue théorique que pratique.

Pour sensibiliser le cobaye, il suffit d'une dose minime de sérum sanguin. Dans les expériences courantes, nous nous contentons de un quatre centième de centimètre cube (1/400 cc.) de sérum. Une seule injection suffit pour créer un état d'anaphylaxie pour la vie.

On peut aussi sensibiliser le cobaye au moyen de fortes doses : 1 ou 5, même 10 centimètres cubes. L'anaphylaxie en ces cas n'est pas moins parfaite, mais elle apparaît tardivement. En règle générale, l'animal met d'autant plus de temps à s'anaphylactiser que la dose de sérum injecté avait été plus forte. Ainsi, si la dose initiale de 1/400 centimètre cube de sérum rend le cobaye hypersensible en dix ou douze jours, il faut quelquefois attendre, en cas de doses massives, des semaines et parfois des mois avant que l'état anaphylactique s'établisse.

Bref, toute dose de sérum sensibilise. Les doses minima exigent le minimum de temps. Tout se passe comme si le sérum, pour devenir actif,

devait d'abord être éliminé en grande partie ou bien transformé. On a l'impression que le pouvoir de sensibiliser n'apparaît que lorsque le sérum est débarrassé d'une substance qui empêche ce pouvoir de s'exercer.

Au cours de nos recherches sur les vaccins microbiens, dits sensibilisés (microbes ayant été en contact avec les sérums spécifiques, puis soumis à des lavages répétés), nous avons constaté ce fait curieux que, malgré les quantités infiniment petites de sérum adsorbées par les corps microbiens, les cobayes vaccinés devenaient anaphylactisés vis-à-vis du sérum. Notons, en passant, que cette sensibilisation par des doses minimes de sérum est une des particularités les plus curieuses et la moins élucidée de l'histoire de l'anaphylaxie.

Si les faibles doses de sérum sont celles qu'il faut employer de préférence, il y a cependant des limites qu'il ne serait pas prudent de dépasser. D'après notre expérience personnelle, il ne faut pas descendre au-dessous de un millième de centimètre cube. Dans leurs premières recherches, Rosenau et Anderson avaient réussi, il est vrai, à provoquer l'état anaphylactique avec un millionième de centimètre cube. Nous recommandons, pour plus de sûreté, de s'en tenir aux doses de 1/400-1/200 de centimètre cube ; ce sont les doses qui fournissent le plus haut pourcentage de cobayes sensibilisés.

*
* *

Toutes les voies se prêtent, d'une façon plus ou moins égale, à la sensibilisation. La voie sous-cutanée est celle qui est la plus fréquemment employée. On peut tout aussi bien s'adresser à la voie intrapéritonéale, intratrachéale ou intraveineuse. Autrefois nous avons sensibilisé avec succès par la voie intracérébrale (1). Chez les cobayes femelles, Uhlenhuth et Steffenhagen ont pu créer l'état anaphylactique par la voie vaginale ; Hamon a obtenu le même résultat en employant des doses massives et répétées.

Pierret et Gernez ont pu réaliser la sensibilisation des cobayes par la voie épidermique : la friction sensibilisante a été pratiquée sur la peau rasée, non entamée, au moyen du sérum pur ; l'injection d'épreuve a été faite vingt-cinq jours plus tard, avec 0,5 à 1 centimètre cube de sérum (2).

Tout récemment, notre collaborateur Golovanoff a également réussi à sensibiliser des cobayes, en leur appliquant simplement sur la peau rasée du ventre des compresses imbibées de sérum de cheval ou de blanc d'œuf (3).

En donnant aux cobayes à manger de la viande de cheval ou en leur

(1) Nous avons pu également sensibiliser par la voie rachidienne, *Annales Institut Pasteur*, octobre 1910 (en collaboration avec Mlle Lissofsky).

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, p. 795.

(3) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIV, 1926, p. 6.

faisant boire du sérum, Rosenau et Anderson sont parvenus à créer de l'hypersensibilité vis-à-vis du sérum de cheval. Pour mieux réussir, il fallait, d'après ces auteurs, nourrir les animaux pendant assez longtemps, une seule ingestion n'étant pas suffisante. Personnellement, nous n'avons pas réussi à sensibiliser des cobayes dans ces conditions. La chose nous paraît cependant possible; c'est là peut-être qu'il faut chercher la cause des accidents sériques, si fréquents et particulièrement violents, que les praticiens russes signalent chez les Tartares se nourrissant de viande de cheval.

Dans son rapport, présenté au Congrès international de médecine de Londres (1913), Ch. Richet résuma le problème de la sensibilisation par voie digestive de la façon suivante : « l'anaphylaxie alimentaire expérimentale, dans les conditions d'intégrité de la digestion, est difficile à réaliser, qu'il s'agisse de toxalbumines ou d'albumines nutritives, soit parce que les sucs digestifs interviennent activement pour transformer ces albumines et les rendre inoffensives, soit parce que l'individu est immunisé contre elle, en tout cas parce qu'il passe toujours une quantité minime d'albumine non transformée ».

*
* *

S'inspirant des expériences sur la vaccination antityphique au moyen du vaccin bilié, Mme Makaroff (1) essaya d'utiliser la bile dans des expériences de sensibilisation alimentaire. Elle est partie de l'idée que l'anaphylaxie vis-à-vis de substances alimentaires, prises par la bouche, doit être en rapport avec le degré de la perméabilité intestinale. Cette idée lui a paru d'autant plus vraisemblable que l'anaphylaxie alimentaire, difficile à réaliser chez les animaux adultes, s'obtient facilement chez les sujets très jeunes. Pour vérifier l'hypothèse, d'après laquelle il y aurait un rapport entre l'anaphylaxie et la perméabilité de l'intestin, l'auteur eut recours à l'action de la bile. Un lot de cobayes adultes a été sensibilisé *per os* avec du lait sans bile; un autre, avec du lait additionné de bile. Eprouvés dans la suite, seuls les cobayes du second lot se montrèrent hypersensibles.

Il fut ainsi démontré que les cobayes, même adultes, ne refusaient pas de se laisser sensibiliser *per os*; de plus, que la clef du phénomène est dans la perméabilité de la paroi intestinale.

F. Arloing et L. Langeron (2) ont réussi à sensibiliser des cobayes vis-à-vis du sérum, en utilisant la propriété de la bile de diminuer momentanément la résistance que la barrière intestinale oppose au passage des substances dans le sang. En nourrissant des cobayes au moyen d'un mélange de son, de sérum et de bile, ces savants sont parvenus à sensibiliser, d'une façon régulière, des cobayes par la voie intestinale.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. 87, 3 juin 1922, p. 1160.
(2) *Soc. Biol.*, Lyon, 1923, *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, p. 1293.

Rappelons que Rist et Richet ont observé, dans le même ordre d'idées, que les malades, nourris à la viande de cheval crue, réagissent davantage, que les sujets normaux, à une injection sous-cutanée de sérum de cheval. Il est vraisemblable que le défaut d'intégrité de la paroi intestinale n'était pas étranger à l'hypersensibilité de ces malades au sérum.

*
* *
*

Pour ne rien préjuger de la nature de la sensibilisation et indiquer en même temps l'apparition d'une nouvelle propriété dans l'organisme, nous proposâmes d'appeler *sensibiligène* la substance qui engendre l'état anaphylactique.

Le sensibiligène du sérum, lorsque celui-ci est dilué — il est préférable qu'il le soit convenablement pour produire un effet sensibilisant rapide — résiste aux températures élevées. Ainsi, un sérum qui est dilué au centième (1/100), résiste à des températures qui dépassent de beaucoup celle de la coagulation. On peut chauffer le sérum à 100° et même à 120°, sans faire disparaître son pouvoir anaphylactisant.

Des recherches, que nous instituâmes dans cet ordre d'idées, il résulte que la propriété sensibilisante appartient à la catégorie de celles qui résistent à la chaleur (1). Ce fait a été d'abord contesté. Puis, on vit paraître des recherches concluant dans des sens différents. Ainsi, Rosenau et Anderson (2) ont déclaré que le sensibiligène disparaissait du sérum à 100°. Doerr et Russ (3) ont affirmé qu'il était impossible de sensibiliser avec du sérum, même chauffé à 80°. Par contre, Kraus et Volk (4) ont réussi à sensibiliser avec du sérum chauffé à 90°. Arthus (5) a confirmé nos résultats, en montrant que les lapins pouvaient être sensibilisés avec du sérum porté à 100°.

Il n'était pas sans intérêt de rechercher la cause de ces contradictions, toute idée d'une erreur possible de la part des expérimentateurs devant être écartée.

Il n'a pas fallu longtemps pour nous convaincre que, si les auteurs n'ont pas pu se mettre d'accord, c'est parce qu'ils opéraient sur des sérums inégalement dilués.

Le pouvoir sensibilisant, tout comme le pouvoir vaccinant ou toxique, que nous étudierons dans la suite, est fonction de l'état physique du sérum. Plus le sérum est dilué, moins il se laisse coaguler par la chaleur et moins sa propriété sensibilisante se laisse entamer. En d'autres termes, plus le sérum est dilué, plus son sensibiligène résiste à la chaleur.

Si Rosenau et Anderson, ainsi que Doerr et Russ, avaient fait leurs expériences de sensibilisation dans les conditions indiquées par nous, ils

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIII, p. 294, 1907.
(2) *Journ. of medic. research.*, t. XIX, p. 37, 1908.
(3) *Zeitschr. f. Immunitaetsf.*, t. I, p. 110, 1909.
(4) *Zeitschr. f. Immunitaetsf.*, p. 731, 1909.
(5) *Arch. Internat. Physiol.*, t. VII, p. 471, 1909.

auraient vu que le sensibiligène est thermostable : les sérums convenablement dilués ont beau être chauffés à 100° pendant 20 minutes, ils conservent intégralement leur pouvoir anaphylactique.

Au cours de cet exposé nous aurons l'occasion de voir qu'en matière d'anaphylaxie il y a lieu de tenir grand compte de l'état physique des produits en présence.

Cette remarque s'applique, d'ailleurs, aux substances qui participent à l'immunité et que l'on a pris l'habitude de caractériser par la résistance qu'elles opposent aux températures élevées. La thermostabilité est souvent subordonnée à la nature du véhicule ; pour peu que ce dernier se laisse coaguler et pour peu qu'il emprisonne dans ses mailles le principe actif, on a l'impression que le principe est détruit, alors qu'en réalité, il n'a subi aucune modification du fait de la température élevée.

Certains auteurs ont essayé d'isoler le sensibiligène, contenu dans le sérum, et de l'obtenir à l'état pur ou quasi-pur. Ainsi, Gay et Adler (1) ont cru réaliser la purification du sensibiligène en fractionnant les précipités, formés après addition de sulfate d'ammoniaque à du sérum. D'après ces savants, le sensibiligène se trouvait dans la fraction constituée par l'euglobuline. Cette dernière serait capable de sensibiliser le cobaye rapidement, en 4-5 jours, au lieu de 8-12 jours, ce qui est le délai moyen dans les conditions normales. L'euglobuline renfermerait le sensibiligène et serait dépourvue de propriétés vaccinantes, celles-ci étant propres au sérum intégral.

Ces recherches de Gay et Adler qui, à notre connaissance, n'ont pas été assez poursuivies, méritent d'être reprises. Comme nous allons le voir dans la suite, l'idée que l'état anaphylactique est créé de toutes pièces par un corps déterminé, lequel ne serait pas un anticorps, n'est nullement en contradiction avec l'ensemble des faits connus. Nous allons y revenir. Des tentatives nombreuses ont été faites pour dépouiller les sérums de leur fonction sensibilisante. On essaya de les traiter par des produits chimiques variés, par des agents physiques et biologiques. Ces expériences n'ont abouti à aucun résultat : ou les réactifs employés étaient trop faibles et ne détruisaient rien, ou ils attaquaient si profondément la matière albuminoïde que le sensibiligène en disparaissait complètement et avec lui disparaissaient tous les caractères biologiques du sérum.

Notons que l'état anaphylactique peut être créé avec des protéiques autres que ceux contenus dans le sérum sanguin. On peut sensibiliser l'animal avec du lait, avec du blanc d'œuf, avec des extraits d'organes ou de plantes, avec des microbes, etc.

*
* *

Jusqu'ici, pour sensibiliser le cobaye, on n'avait qu'à lui injecter en un point quelconque du corps une petite quantité d'un protéique. Après

(1) *Journ. of Medic. Research.*, t. XIII, p. 433, 1908.

l'injection, il fallait attendre une dizaine de jours, cet intervalle étant le délai minimum pour l'apparition de l'état anaphylactique.

A côté de cette sensibilisation active, il existe une autre, dite *passive*, qui a ceci de particulier qu'elle ne nécessite aucun délai, tout en étant aussi certaine que la première. Tout comme l'immunité passive, l'anaphylaxie passive s'établit d'une façon extrêmement rapide. Pour la créer, le seul moyen que l'on connaisse aujourd'hui consiste à injecter à l'animal neuf, que l'on se propose de sensibiliser, du sérum provenant d'un autre animal, déjà anaphylactisé. L'analogie entre l'immunité passive et l'anaphylaxie passive paraît évidente. Aussi n'hésita-t-on pas à attribuer l'anaphylaxie passive à des anticorps spécifiques.

Déjà v. Pirquet et Schick émirent l'idée que le sérum de cheval injecté, en vue de la sensibilisation active, donne naissance dans le corps de l'animal à un produit de réaction qui est une sorte d'anticorps (« antikörperartiges Reaktionsprodukt »). Ces savants expliquèrent ainsi pourquoi, chez les sujets injectés avec du sérum, l'apparition de la maladie sérique est précédée d'une période d'incubation qui n'est jamais inférieure à six-huit jours.

Pour Rosenau et Anderson aussi, l'état anaphylactique n'est pas provoqué par la substance injectée ; cet état s'établit à la suite d'une réaction que cette substance provoque dans l'organisme ; autrement dit, cet état est corrélatif à la formation d'anticorps.

Nous-même, dès nos premières recherches sur l'anaphylaxie, avons déclaré, avec Steinhardt, que « sous l'influence d'une très faible dose de sérum normal injecté sous la peau, le cobaye élabore une substance nouvelle, une sensibilisine » (1). Nous n'insistâmes pas, d'ailleurs, sur sa nature, ni sur son caractère d'anticorps.

La conception de l'anaphylaxie passive, comme tributaire des anticorps, parut définitivement établie après les expériences de Maurice Nicolle : ce savant réussit à reproduire le phénomène d'Arthus, notamment l'anaphylaxie passive chez des lapins neufs, en les sensibilisant avec du sérum provenant de lapins préparés (2).

Une expérience de Ch. Richet, devenue classique, sembla plaider dans le même sens (3). Un chien reçut à deux reprises, à un mois d'intervalle, de la crépitine. Un mois et demi après la dernière injection, on saigna le chien. Le sérum du chien, injecté seul, fut inoffensif, ce qui est tout naturel. A ce sérum on ajouta de la crépitine à une dose inoffensive, puis on injecta le mélange à un chien neuf. Aussitôt l'animal fut pris d'accidents anaphylactiques : vomissements, diarrhée, miction, abolition des réflexes, dyspnée, etc.

C'est l'anticorps anaphylactique, ou la toxogénine, dit Richet, qui est responsable de ces accidents : c'est l'anticorps, formé dans le sérum du premier chien, qui sensibilisa passivement le chien neuf.

(1) *Annales Institut Pasteur*, t. XXI, avril 1907.
(2) *Ibid.*, p. 136.
(3) *C. R. Soc. Biol*, t. LXVI, p. 1005, 1909.

La sensibilisation passive, que ce soit vis-à-vis du sérum ou vis-à-vis de la crépitine, offre les mêmes caractères et surtout la même spécificité que la sensibilisation active ; elle ne diffère de cette dernière que par la rapidité de son apparition : elle s'établit d'emblée et, pour ainsi dire, instantanément.

*
* *

Grâce aux recherches de Doerr (1) et de ses collaborateurs, la technique de la sensibilisation passive est aujourd'hui bien établie.

On injecte à un lapin deux ou trois fois, à plusieurs jours d'intervalle, du sérum, du lait ou toute autre substance vis-à-vis de laquelle on désire le sensibiliser.

Ces injections sont faites indifféremment sous la peau, dans le péritoine ou dans les veines. Six ou huit jours après la dernière injection, on saigne le lapin et on récolte son sérum. De ce dernier il suffit d'injecter, le plus souvent, 1 centimètre cube ou 2 centimètres cubes à un cobaye neuf pour le rendre séance tenante hypersensible vis-à-vis de la substance qui avait été injectée au lapin, fournisseur du sérum.

Voici la technique que nous avons adoptée pour obtenir la sensibilisation passive en cas de blanc d'œuf. Elle diffère un peu de celle que nous venons d'indiquer ; son avantage est de fournir des sérums conférant une anaphylaxie passive d'une façon certaine et à doses relativement faibles.

Nos lapins, fournisseurs de sérum anaphylactisant, sont traités de la façon suivante : Ils reçoivent dans la cavité péritonéale 5 centimètres cubes de solution de blanc d'œuf à 50 o/o ; le lendemain, 10 centimètres cubes, et le surlendemain, 20 centimètres cubes de cette même solution, dans le péritoine. Trois jours après, on recommence les injections, mais cette fois dans les veines : 5 centimètres cubes et, le lendemain, 10 centimètres cubes de la solution indiquée. Pour éviter les thromboses, les injections ultérieures sont faites dans le péritoine : 20 centimètres cubes, 10 centimètres cubes et 10 centimètres cubes, à cinq jours d'intervalle. Huit jours après, on saigne, le matin, les lapins, et dans l'après-midi, on injecte le sérum à quatre cobayes, dans le péritoine, à raison de 1,5 de centimètre cube de sérum par cobaye. Le lendemain on éprouve les quatre cobayes par la veine jugulaire : deux cobayes sont injectés avec 1/100e centimètre cube de blanc d'œuf et deux autres avec 1/500e centimètre cube. Dans les deux minutes qui suivent l'injection, tout les quatre cobayes sont, généralement, pris d'accidents d'anaphylaxie et succombent en une à trois minutes.

En sensibilisant des cobayes passivement, au moyen du sérum de lapins préparés, on obtient des résultats qui, au point de vue de l'intensité, ne le cèdent en rien à la sensibilisation active ; quant à la rapidité

(1) *Zeitschr. f. Immunitaetsf.*, t. III, p. 181, 1909.

d'apparition de l'état anaphylactique, la sensibilisation passive est quasi-instantanée, avantage fort appréciable dans certaines conditions d'expériences.

Faisons toutefois remarquer que l'anaphylaxie passive, si rapide qu'elle soit, n'en exige pas moins un certain délai pour s'établir. Dans nos expériences personnelles, les cobayes, avant de passer à l'état anaphylactique, avaient toujours besoin d'être préalablement imprégnés du sérum spécifique. Ainsi, dans le cas où nous injections du sérum anaphylactisant et du blanc d'œuf en même temps, nous n'observions jamais de choc anaphylactique. Quand nous mélangions ensemble, le sérum sensibilisant et le blanc d'œuf, et quand, après une nuit de contact, nous injections soit le mélange, soit le précipité seul dans les veines, les cobayes ne réagissaient pas. Mais, quand on injectait le sérum sensibilisant (ou précipitine) d'abord, puis, quelque temps après, le blanc d'œuf (précipitogène), les troubles anaphylactiques ne manquaient point d'éclater avec leur violence habituelle.

La sensibilisation passive diffère de la sensibilisation active en ce que l'état anaphylactique, que crée la première, est de courte durée. Dans les expériences avec le blanc d'œuf, nous n'avons pas pu retrouver l'hypersensibilité déjà au bout de vingt jours. On peut dire que l'anaphylaxie passive dure ce que dure l'immunité passive, ces deux états étant subordonnés à la persistance dans l'organisme du sérum étranger.

L'anaphylaxie passive a pu être réalisée, vis-à-vis des microbes, par Kraus et Amiradzibi (1), Dopter (2), Dujardin-Beaumetz (3), Briot (2) et (3); par M. Nicolle et Pozersky (4), vis-à-vis du suc pancréatique ; par Bruck (5), vis-à-vis de la tuberculine, de l'antipyrine et de l'iodoforme.

*
* *

Les faits qui viennent d'être exposés autorisent-ils à considérer les phénomènes de l'anaphylaxie passive comme tributaires des anticorps spécifiques ?

Cette opinion, qui est la seule adoptée aujourd'hui, a, en effet, toutes les apparences pour être considérée comme exacte. Qu'il s'agisse de la sensibilisation active ou passive, on est d'accord d'invoquer les anticorps, tout comme dans l'immunisation active ou passive en cas des microbes. Bien que personne aujourd'hui ne mette en doute le rôle des anticorps dans l'anaphylaxie, qu'il nous soit permis de formuler quelques réserves. Dans une série d'articles, parus depuis une dizaine d'années, nous avons montré qu'il existe des cas d'immunité sans anticorps, qu'il y a des infections

(1) *Zeitschr. f. Immunitaetsf.*, t. IV, p. 607, 1910.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 10, 1910, *ibid.*, p. 126.
(3) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 14, 1910.
(4) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVIII, p. 1113, 1910.
(5) *Berl. klin. Woch.*, p. 1923, p. 1910.

où l'immunité s'acquiert par un mécanisme que nous appelâmes « immunisation locale », que cette immunisation s'opère par l'action directe des virus, ou d'antivirus, sur les cellules réceptives.

N'en serait-il pas de même dans l'anaphylaxie? Ne saurait-on admettre une « sensibilisation locale » ou « tissulaire » ? Le processus tout entier ne se passerait-il pas entre les cellules et la substance sensibilisante, sans participation d'anticorps ?

Rappelons que l'idée d'anticorps dans l'anaphylaxie s'imposa en raison du délai de huit à dix jours que celle-ci exige, avant de s'établir. Mais ce délai peut s'expliquer aussi autrement : ne saurait-on admettre l'existence d'une substance sensibilisante, toute prête à anaphylactiser d'emblée, mais se trouvant inhibée par une autre substance, antianaphylactisante, également présente dans le sérum ? Ne saurait-on admettre que cette dernière, véhiculée par une albumine étrangère, le sérum de cheval en l'espèce, finit par s'éliminer au bout de huit à dix jours, après quoi la substance sensibilisante, n'étant plus entravée, entre en jeu et sensibilise le cobaye?

L'idée d'anticorps cadre, d'ailleurs, mal avec le fait que la sensibilisation active exige des quantités minimes d'antigène, que cette sensibilisation est d'autant plus rapide que la quantité d'antigène est plus faible.

Cette idée d'anticorps prit surtout corps à la suite des recherches de M. Nicolle, ayant reproduit le phénomène, dit d'Arthus, au moyen du sérum de lapins préparés avec du sérum de cheval. Il fallut à Nicolle injecter des quantités énormes de sérum de lapin-anticheval pour créer l'anaphylaxie passive. Or, ce dernier devait être fortement précipitant ; injecté en grande quantité à des lapins neufs, il devait communiquer au sérum de ces derniers un pouvoir précipitant. Le sérum du cheval, injecté le lendemain, provoquait nécessairement un précipité dans la peau ; de là le phénomène d'Arthus.

Les recherches récentes d'Opie (1) montrent, d'ailleurs, que le mécanisme du phénomène en question n'est pas de nature anaphylactique, mais qu'il repose simplement sur l'interréaction entre la précipitine et le précipitogène.

Voici en quoi consistent ces recherches d'Opie, brièvement résumées :

Les phénomènes inflammatoires, que l'on observe après plusieurs injections de sérum et que l'on désigne sous le nom d'Arthus, ne peuvent être reproduits ni chez les rats, ni chez les chiens. Or, le sérum des rats, pas plus que celui des chiens, n'est guère précipitant ou l'est à peine. Par contre, le lapin et la chèvre produisent des sérums fortement précipitants ; aussi, donnent-ils lieu, lors des injections sous-cutanées répétées, à des lésions locales très prononcées, se traduisant par de l'œdème et de la nécrose de la peau. Pour ce qui est du cobaye, il montre de l'œdème, mais jamais de la nécrose : le sérum du cobaye, on le sait,

(1) *Journ. of Immunol.*, t. IX, juillet 1924, pp. 231, 255, 259.

est, en effet, un producteur moyen de précipitine. Les mêmes rapports, entre le pouvoir précipitant et les lésions locales, s'observent chez les animaux passivement anaphylactisés.

En présence d'un tel parallélisme, Opie ne peut s'empêcher de penser que l'anaphylaxie, dite locale, ou le phénomène d'Arthus, n'est qu'une simple réaction inflammatoire due à la rencontre d'un antigène et de son anticorps précipitant. Le parallélisme n'est pas, certes, absolu ; il n'en est pas moins vrai que l'intensité de la réaction locale se trouve toujours subordonnée à la teneur du sérum en précipitine.

Autre fait. On sait que dans le cas d'anaphylaxie passive on ne réussit jamais à produire le choc, lors de l'injection d'épreuve, que quand celle-ci est précédée quelque peu de l'injection sensibilisante. Il semble que l'organisme a besoin de se préparer pendant un certain temps avant de devenir sensibilisé. Or, dans les expériences d'Opie, le phénomène d'Arthus peut être reproduit sans préparation préalable. Ainsi, cet auteur injecte à un lapin neuf du sérum de cheval normal dans les veines et, aussitôt après, du sérum précipitant anti-cheval dans le derme. Un œdème étendu ne tarde pas à se former et il persiste pendant trois à cinq jours. Il n'est donc pas du tout nécessaire, pour déterminer le phénomène en question, qu'il y ait une sensibilisation préalable.

Pour le savant américain, le phénomène d'Arthus n'est pas de nature anaphylactique, c'est-à-dire il ne repose pas sur une hypersensibilisation, mais simplement sur une fixation locale d'antigène. D'après Opie, il se passe au niveau de la peau ce qui a lieu dans le tube à essai, lorsqu'on ajoute à du sérum de cheval une quantité plus ou moins grande d'antisérum : c'est uniquement la formation de précipité, dans la peau, qui provoque la réaction inflammatoire que l'on sait. Point n'est besoin d'invoquer, d'après Opie, une sensibilisation spéciale chez l'animal préparé ; le tissu de ce dernier n'est guère plus hypersensible que le tissu de l'animal neuf. C'est la rencontre de l'antigène et du sérum précipitant qui donne naissance, chez l'animal préparé et chez le non préparé, aux réactions inflammatoires que l'on sait.

*
* *

Si donc le phénomène d'Arthus n'est pas un phénomène d'origine anaphylactique, l'expérience de Maurice Nicolle ne saurait racevoir l'interprétation qu'on avait l'habitude de lui prêter. La présence d'un anticorps anaphylactique n'est rien moins que démontrée.

Quant à l'expérience classique de Ch. Richet portant sur l'anaphylaxie passive à la crépitine, elle ne saurait non plus être considérée comme une preuve de l'existence d'un anticorps anaphylactique.

Les accidents, que Richet avait observés à la suite de l'injection du mélange de crépitine et de sérum spécifique, sont passibles d'une autre interprétation. Ne s'agit-il pas simplement d'une embolie provoquée par l'injection d'un fin précipité ? Ce qui nous fait surtout croire que ces expé-

riences ne relèvent pas de l'anaphylaxie, c'est que, dans nos expériences de sensibilisation passive (voir plus haut), l'animal exigeait toujours une certaine période de préparation, ce qui n'est pas le cas dans l'expérience de Richet avec de la crépitine.

Comment se fait-il alors, pourra-t-on nous objecter, que la sensibilisation passive n'est possible qu'avec du sérum des animaux ayant été préparés par plusieurs injections d'antigène ?

Que le sérum de ces animaux renferme des anticorps, surtout des précipitines, nul ne le conteste ; mais, ces anticorps peuvent être étrangers à l'anaphylaxie passive. Celle-ci peut être due à une substance spéciale, qui fait partie de l'antigène (sérum de cheval, par ex.), et qui est la même en cas d'anaphylaxie active et passive.

Si, dans l'anaphylaxie passive, la sensibilisation est rapide, ne serait-ce pas parce que, au cours de la préparation des lapins (anti-cheval), la partie d'antigène, douée du pouvoir inhibant, ou anti-anaphylactisante, a eu le temps de s'éliminer ?

En résumé : dans notre hypothèse, qu'il s'agisse de la sensibilisation active ou passive, le mécanisme serait le même : il reposerait sur l'action d'une substance spéciale, partie constituante de l'antigène, et non pas sur la formation d'un anticorps spécifique. A l'appui de cette façon de voir, il y a, entre autres, ce fait que la sensibilisation peut être effectuée à travers la peau quasi-intacte, au moyen d'une compresse imbibée de sérum ou de blanc d'œuf, appliquée sur la peau épilée ou rasée du cobaye. L'hypothèse d'élaboration d'anticorps paraît en ce cas peu vraisemblable.

IV

CHOC ANAPHYLACTIQUE

Examinons ce qui se passe dans l'organisme après que la sensibilisation a été achevée. L'état anaphylactique n'apparaît pas, on le sait, avant qu'il ne s'écoule 8 à 12 jours depuis la première injection. Reste à voir par quoi se traduit cet état anaphylactique et comment mesurer l'effet toxique de la seconde injection. Plus tard, nous verrons comment enrayer cet effet toxique ou, autrement dit, comment pratiquer la vaccination antianaphylactique.

Toute injection de sensibiligène — que celui-ci soit contenu dans le sérum, dans le lait, dans le blanc d'œuf ou dans toute autre substance protéique — a pour corollaire l'apparition dans le sang d'une nouvelle

propriété que l'on rattache à la présence d'un anticorps spécifique. C'est cet anticorps que l'on considère comme le substratum matériel de l'état anaphylactique. C'est à lui que l'on attribue le rôle primordial dans la genèse de cette réaction si violente que l'on observe dès qu'on réintroduit à l'animal le sensibiligène correspondant.

Que se passe-t-il exactement lors de la réintroduction du sensibiligène, laquelle est désignée par nous sous le terme *d'injection d'épreuve* ? On ne saurait y répondre d'une façon précise. L'opinion qui prévaut aujourd'hui, celle que nous avons partagée nous-même pendant de longues années, est que la réaction, qui suit l'injection d'épreuve, est due à la rencontre du sensibiligène et de l'anticorps anaphylactique. Nous avons émis autrefois l'idée que cette rencontre devait se produire au niveau des centres nerveux. Aujourd'hui, l'intervention d'un anticorps ne nous paraît pas indispensable. Comme nous l'avons déjà fait ressortir dans le chapitre précédent, nous supposons, en raison des faits acquis au sujet de l'immunisation locale, que la sensibilisation aussi est de nature locale et se passe de la participation des anticorps. Nous revenons de la sorte à la conception, émise autrefois par Gay, qui avait admis l'existence d'une « anaphylactine » ; celle-ci sensibiliserait directement l'animal, en se fixant électivement, à la manière d'une toxine ou d'une couleur, sur les cellules réceptives.

La solution de ce problème, qui a surtout un intérêt spéculatif, est l'objet des recherches en cours.

*
* *

Il y a plusieurs façons de procéder, chez un animal sensibilisé, à l'injection d'épreuve. On peut l'éprouver par la voie intraveineuse, par la voie intracérébrale, par la voie intrarachidienne, par la voie intrapéritonéale, par la voie intratrachéale et même par la voie sous-cutanée.

La voie intraveineuse est la plus sévère de toutes ; c'est aussi celle qui permet de constater, avant toute autre, quelquefois au bout de sept jours déjà, que l'animal est en état d'anaphylaxie. Nous devons cependant mettre en garde contre sa valeur et engager l'expérimentateur à ne pas trop tabler sur l'épreuve intraveineuse. La réserve est surtout indiquée en cas d'injection d'éléments figurés : cellules, microbes ou précipités. Car, rien n'est plus facile que de se tromper sur le sens des phénomènes observés : on assiste souvent aux accidents accompagnant l'embolie alors que l'on croit avoir affaire aux troubles d'ordre anaphylactique.

L'épreuve intraveineuse peut présenter un autre inconvénient : des substances, portées directement au contact des éléments sanguins, altèrent les conditions de la coagulabilité du sang. Des troubles provoqués par des produits, tels que la peptone ou des extraits d'organes, peuvent donner lieu à des interprétations inexactes ; aussi a-t-on souvent signalé l'anaphylaxie là où elle n'existait pas.

Après la voie intraveineuse, c'est la voie intracérébrale qui est la plus

sévère ; c'est elle que nous avons proposée dès le début de nos recherches sur l'anaphylaxie. Si elle n'a pas exactement la même sensibilité que la voie intraveineuse, elle a l'avantage de ne présenter aucun des inconvénients que nous venons de signaler.

Nous connaissons aujourd'hui toute une série de corps albuminoïdes et autres qui, injectés dans les veines, provoquent des phénomènes toxiques très graves, même mortels. Ces phénomènes, dus à des causes variées, donnent parfois le change à des physiologistes, même expérimentés ; cette confusion n'est pas à craindre, quand on s'adresse à la voie sous-dure-mérienne.

La voie intraspinale, moins accessible que la voie intracérébrale, a les mêmes avantages que cette dernière. Nous l'avons beaucoup pratiquée au cours de nos recherches sur l'anaphylaxie rachidienne. Lorsqu'on réinjecte à des cobayes, sensibilisés au sérum de cheval, du même sérum (1/2 à 1/15 centimètre cube) dans la cavité rachidienne, on provoque le syndrome semblable à celui que l'on provoque en injection dans le cerveau. Le lieu de prédilection pour les injections intraspinales est au niveau de la région lombaire, dans le premier espace intervertébral, juste au-dessus du sacrum. Ces injections déterminent quelquefois une sorte de choc immédiat que l'on ne confondra pas avec le vrai choc anaphylactique. L'animal se ressaisit, d'ailleurs, très vite ; ce n'est qu'après une période d'accalmie, de 1 à 5 minutes, que l'on voit se dérouler les symptômes de l'anaphylaxie proprement dite.

Les injections par la voie intrapéritonéale — nous parlons toujours des cobayes sensibilisés — sont beaucoup moins graves que celles faites dans le cerveau ou dans le rachis ; elles sont incomparablement plus sévères que celles pratiquées sous la peau.

Voici, pour fixer les idées, des chiffres susceptibles de donner approximativement la mesure de ces différentes sensibilités, suivant la voie que l'on choisit. Alors que les cobayes neufs supportent, même par la voie veineuse, jusqu'à 5-10 centimètres cubes de sérum normal, sans présenter de troubles appréciables, il suffit de quantités beaucoup moindres pour déclancher des accidents mortels chez les cobayes sensibilisés : 1/10-1/20 de centimètre cube par la voie veineuse, 1/8-1/15 de centimètre cube par la voie cérébrale, 1/7-1/15 de centimètre cube par la voie rachidienne. En cas d'injections intrapéritonéales, les cobayes ne réagissent que dans la moitié des cas ; encore faut-il leur introduire jusqu'à 5-6 centimètres cubes, pour provoquer des accidents anaphylactiques. La même dose, injectée sous la peau, donne naissance à des troubles graves pouvant devenir mortels dans des cas isolés.

Comme nous venons de l'indiquer, c'est à l'épreuve cérébrale que, dès le début, sont allées toutes nos préférences. Nous avons constaté que l'on ne saurait injecter à un cobaye dans un hémisphère plus de 1/4 centimètre cube liquide, sans provoquer de troubles mécaniques dus à la compression du cerveau. Aussi avons-nous pris l'habitude de ne jamais dépasser cette dose.

*
* *

La sensibilité des cobayes vis-à-vis du sérum est loin d'être toujours la même. Ayant eu l'occasion d'essayer divers échantillons de sérum, nous nous sommes aperçu que si, pour le même échantillon, l'intensité de la réaction était proportionnelle à la dose injectée, les sérums d'origine diverse offraient des différences assez grandes.

Cette constatation, qui nous parut surprenante à l'époque, nous suggéra l'idée de *doser la toxicité* des sérums, aussi bien thérapeutiques que normaux (1). Le réactif pour ce dosage fut tout indiqué : le cobaye sensibilisé.

On comprend que, tant que nous nous bornions — et les autres avec nous — à introduire sous la dure-mère toujours la même dose (1/4 centimètre cube) de sérum, il était impossible de saisir une différence de toxicité d'un échantillon à l'autre. A la dose de 1/4 de centimètre cube, tous les sérums, quels que fussent leur pays d'origine, leur nature ou leur âge, tuaient invariablement le cobaye en quelques minutes ; parfois l'animal survivait, mais il ne manquait jamais de présenter des accidents caractéristiques, plus ou moins graves.

Ce n'est qu'en diminuant progressivement les doses de sérum, que nous avons pu nous rendre compte que tous les sérums n'étaient pas au même degré toxiques, que des différences individuelles, très marquées, existaient entre eux. De là est née l'idée de fixer, pour chaque sérum, son titre ou sa fiche de toxicité.

Nous avons fait venir des sérums de différents régions d'Allemagne, d'Angleterre, de Suisse, d'Amérique et de Russie. Nous pûmes nous convaincre que, d'un sérum à l'autre, il y avait souvent des écarts considérables de toxicité. Si ces écarts tenaient, en prande partie, à l'âge des sérums, il y avait aussi un facteur qui nous échappait, qui relevait à la fois de la race des chevaux, de leur nourriture, peut-être aussi, de la manière dont le sérum était récolté.

Nous avons pu nous rendre compte que l'addition de liquides conservateurs et antiseptiques, en usage dans certains pays (acide phénique, tricrésol, chloroforme), n'exerce aucune influence sur la toxicité des sérums.

Parmi les causes principales du pouvoir toxique des sérums, celle inhérente à leur âge doit surtout être prise en considération. Ce facteur importe peu lorsqu'il s'est déjà écoulé un mois et demi ou deux mois depuis la saignée ; c'est la toxicité individuelle qui seule entre alors en jeu.

La grande majorité des sérums tuent le cobaye sensibilisé, en injection intraveineuse ou intracérébrale, à la dose de 1/8-1/12 de centimètre cube. On en rencontre qui tuent à la dose de 1/16 de centimètre cube et d'autres encore — peu nombreux — qui sont hypertoxiques : meurtriers à des

(1) *Annales Institut Pasteur*, t. XXIII, janv. 1909.

doses de 1/32-1/64 de centimètre cube, ils provoquent encore des accidents caractéristiques à des doses plus faibles (1/160 de centimètre cube).

*
* *

Pourquoi certains sérums se montrent-ils doués d'un pouvoir toxique si élevé, on ne saurait le dire. Seules les variations du pouvoir toxique suivant l'âge se prêtent bien à une analyse précise. Nous nous sommes adressé aux chevaux de l'Institut Pasteur qui vivent dans les mêmes conditions, sont soumis au même régime alimentaire et traités d'une façon à peu près identique.

Malgré ces conditions de vie à peu près égales, il n'était pas rare de rencontrer des sérums de toxicité inégale. Voici ce que l'on observe, en s'adressant au sérum d'un seul cheval que l'on suit, d'une façon systématique, pendant deux mois.

Très toxique le premier jour, le jour de la saignée (dose mortelle = 1/32 de centimètre cube), le sérum perd de sa toxicité assez rapidement dans les dix jours qui la suivent. Vers le onzième jour, la toxicité est diminuée à peu près de deux fois (dose mortelle = 1/16 de centimètre cube). Elle continue à décroître, très lentement cette fois, pendant les trente ou quarante jours suivants; ainsi, à la dose de 1/16 de centimètre cube, ce sérum, examiné pendant la période indiquée, ne provoque que des troubles — graves, il est vrai — mais pas nécessairement mortels.

Passé le délai de deux mois, la toxicité du sérum se maintient indéfiniment au même taux (dose mortelle = 1/8 de centimètre cube).

Le pouvoir toxique ne disparaît jamais complètement; ainsi, nous avons eu l'occasion d'avoir entre les mains un flacon de sérum antidiphtérique âgé de vingt ans environ : 1/4 de centimètre cube injecté dans le cerveau a suffi pour faire éclater, deux minutes après, le syndrome anaphylactique classique; cinq minutes après l'injection, le cobaye était mort.

Ajoutons que la substance qui, chez un cobaye sensibilisé au sérum, fait déclencher les troubles anaphylactiques, se trouve uniquement dans le sérum : le sang de cheval, défibriné et lavé, dissous dans l'eau distillée, ne détermine pas de troubles.

Un sérum, très toxique pour un cobaye sensibilisé, l'est-il également pour l'homme ? La chose est vraisemblable sans qu'on puisse l'affirmer avec certitude. En tout cas, il est prudent, croyons-nous, de proscrire l'usage de pareils sérums dans la pratique humaine.

En employant des sérums âgés de deux mois, au moins, on élimine, très vraisemblablement, un des facteurs de leur toxicité. Quant aux autres facteurs, on peut s'en préserver par d'autres moyens, comme nous allons le voir dans le chapitre suivant. Ce que nous voulons faire ressortir dès maintenant, c'est que nous sommes en mesure d'évaluer leur nocivité et, par conséquent, nous pouvons prendre les précautions appropriées.

On sait que, d'après les règlements élaborés par l'Institut d'Ehrlich à

Francfort (1), tout sérum thérapeutique doit satisfaire à quatre conditions : 1° il doit être limpide, 2° ne pas contenir de microbes, 3° ne pas renfermer plus de 0,5 o o d'acide phénique, 4° être exempt de toxine libre, notamment de toxine tétanique. Il serait rationnel, à notre avis, d'ajouter une cinquième condition ainsi conçue : doit être rejeté de la circulation tout sérum thérapeutique, capable de provoquer des accidents anaphylactiques graves, chez un cobaye sensibilisé, à la dose de 1/16-1/20 de centimètre cube et *a fortiori* à une dose inférieure.

Rien n'est plus simple que d'établir le titre toxique d'un sérum par la voie intracérébrale. Cette opération est rapidement faite et elle n'entraîne aucune dépense : les cobayes ayant servi au dosage de l'antitoxine diphtérique y conviennent parfaitement.

Pour nous résumer : les expériences de dosage montrent qu'il existe pour les sérums toute une gamme de toxicité. Celle-ci, facile à évaluer avec précision, est subordonnée à l'âge des sérums et à des facteurs encore mal définis. Hypertoxique le jour de la saignée, les sérums perdent peu à peu de leur toxicité. Cette baisse du pouvoir toxique, rapide au début, se ralentit à partir du dixième jour. Au-delà de deux mois, la toxicité, due à l'âge des sérums, devient négligeable. Dans la pratique humaine, on évitera l'usage des sérums susceptibles de provoquer des accidents graves à la dose de 1/16-1/20 de centimètre cube et au-dessous.

Le procédé de dosage que nous venons de décrire pour évaluer la toxicité des sérums thérapeutiques, peut s'appliquer aux sérums humains. En comparant la toxicité des sérums des syphilitiques et des personnes bien portantes, Misch (2) a vu que les premiers, injectés à des cobayes sensibilisés, tuaient à des doses plus faibles que les derniers. Il attribue la plus grande toxicité des sérums syphilitiques à leur plus grande teneur en globuline. Des expériences de même ordre ont été faites, sur notre conseil, par Wladyczko à l'époque de nos premières recherches sur la toxicité des sérums. Rappelons que les résultats obtenus par notre collaborateur concordent avec ceux signalés par Misch.

Tout ce que nous venons d'exposer au sujet de la toxicité des sérums et de son dosage s'applique, naturellement, à d'autres substances protéiques, notamment au lait et à l'albumine d'œuf (3).

*
* *

Quelle que soit la substance employée, que l'on ait affaire à du sérum, à du lait ou à du blanc d'œuf, les phénomènes que présentent les animaux réinjectés sont à peu près les mêmes. Suivant la dose injectée, suivant la voie de pénétration des produits employés, c'est-à-dire suivant la vitesse de leur résorption, ce sont, à peu de choses près, les mêmes symptômes

(1) Otto. *Die staatliche Prüfung der Heilsera*, Jena, 1906.
(2) *Zeitschr. f. Immunitaetsf.*, t. XXIV, 4 mars 1916, p. 380.
(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXIII, p. 166; t. XXV, p. 392.

que l'on observe, qui se suivent dans le même ordre, avec la même rapidité et avec une grande intensité.

Il y a lieu de signaler cependant quelques particularités qui varient suivant l'espèce animale. Ainsi, les symptômes anaphylactiques provoqués par une substance déterminée ne sont pas identiquement les mêmes chez le cobaye et chez le chien; le bœuf et le cheval réagissent encore autrement; l'homme, en proie à la maladie sérique, présente certains symptômes que l'on ne trouve pas chez les animaux.

Le tableau classique de l'anaphylaxie est, à notre avis, celui que présente le cobaye; c'est ce syndrome que nous proposâmes de désigner sous le nom de *choc anaphylactique*. Ce terme est aujourd'hui universellement adopté.

A peine l'injection d'épreuve est-elle terminée, que le cobaye sensibilisé commence à s'agiter, comme nous l'avons déjà mentionné ailleurs. Il se met à gratter son museau comme s'il voulait enlever un corps étranger. Son agitation s'accentue d'une minute à l'autre. Tout d'un coup il se met à tournoyer autour de son axe. Ces mouvements de rotation sont interrompus par des soubresauts, de plus en plus fréquents et violents. A un moment donné — trois ou quatre minutes après l'injection — les mouvements convulsifs deviennent plus espacés. L'animal semble exténué d'avoir dépensé tant d'énergie; aussi se couche-t-il sur le côté. Les sphincters vésical et anal se relâchent : il y a émission d'urine et de matières. La respiration, fortement dyspnéique au début, se ralentit de plus en plus. Au bout d'un court délai, qui dépasse rarement cinq-dix minutes, l'animal meurt asphyxié.

Chez le lapin, les symptômes cliniques sont à peu près les mêmes que chez le cobaye, avec cette différence toutefois que la première phase, celle d'excitation, est souvent plus courte et que la phase paralytique, qui la suit, est plus longue. Le choc anaphylactique est particulièrement accusé lorsque l'injection d'épreuve est pratiquée par la voie veineuse.

L'anaphylaxie du chien est celle qui fut la première étudiée (Ch. Richet). Lorsqu'elle se présente sous une forme atténuée, on observe du prurit, une accélération de la respiration, des battements cardiaques, une baisse de la pression artérielle et de la diarrhée.

Dans la forme grave, le symptôme, qui apparaît tout d'abord, qui est constant et domine tous les autres, sont les vomissements. Ceux-ci ne font défaut que dans les cas d'anaphylaxie à évolution particulièrement rapide et violente. On assiste en ce cas à des phénomènes paralytiques : le chien chancelle, comme s'il était ivre; le train postérieur devient paralysé; les yeux sont hagards; l'animal tombe épuisé en émettant de l'urine et des matières liquides sanguinolentes. La respiration devient de plus en plus gênée; suivant le cas, ou le chien meurt au bout de quelques heures, ou il revient à son état normal au bout d'une demi-heure environ.

D'après Richet, la mort du chien est due à l'asphyxie, provoquée par la congestion pulmonaire; à cette asphyxie s'ajoute une congestion intense des intestins. La circulation pulmonaire étant de plus en plus gênée, la

pression sanguine s'affaiblissant, le système nerveux central n'étant plus suffisamment irrigué, la mort survient par insuffisance de l'hématose.

Chez le bœuf et le cheval, dans les cas légers, l'anaphylaxie sérique se traduit, d'après Alexandrescu et A. Ciuca (1), par de l'œdème du museau, des muqueuses nasale et vulvaire, des coliques, de la cyanose de la mamelle et par une diminution de la sécrétion lactée.

Dans les cas graves, on assiste à de la dyspnée, œdème pulmonaire, vertige, sécrétion salivaire et buccale abondante, le tout suivi d'hébétude pendant trois quarts d'heure. Dans les cas foudroyants, la mort peut survenir en cinq-six minutes.

Chez le cheval, on observe tantôt une excitation nerveuse extrême et un urticaire étendu, tantôt un œdème du cou et de la tête.

Arloing et Langeron (2) avaient étudié l'anaphylaxie chez le pigeon. Pour le sensibiliser, aussi bien que pour provoquer le choc, il leur fallut des quantités élevées (5 centimètres cubes) de sérum; ce dernier doit être introduit, dans les deux cas, dans la cavité péritonéale. Le choc est caractérisé par des accidents nerveux, tels que parésie, impossibilité de voler, somnolence, obnubilation et troubles respiratoires.

A côté de ces animaux qui se laissent facilement sensibiliser, il y en a qui ne s'y prêtent pas. Ainsi, chez la grenouille et les divers poissons d'eau douce, Arloing et Langeron (3) ont vainement essayé de provoquer le choc.

Le rat était considéré aussi comme un animal réfractaire à la sensibilisation. Cependant, Julia et Frédéric Parker (4) ont réussi à créer chez les rats adultes le syndrome anaphylactique en leur injectant dans le péritoine du sérum de mouton, de cheval ou de lapin. Eprouvés sept à onze jours après, par la voie veineuse, ces rats répondirent par un choc ressemblant à celui que l'on observe chez les chiens. Les rats jeunes (50 à 75 gr.) se montrèrent réfractaires.

*
* *

Chez l'homme, la maladie, dite sérique, est bien connue depuis le travail classique de v. Pirquet et Schick. Aussi pouvons-nous nous dispenser d'en donner une description détaillée. Dans la huitaine, qui suit l'injection du sérum, on voit apparaître une éruption accompagnée de démangeaisons, de douleurs articulaires et d'une légère élévation de la température. Dans certains cas, les suites de l'injection se présentent sous une forme plus grave : les ganglions lymphatiques s'engorgent; on constate même de l'œdème; la température monte jusqu'à 40°. L'état général du malade est parfois tel que l'on ne peut guère s'empêcher de penser à une intoxication générale de l'organisme.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 1910, p. 685.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, 1922, p. 632.
(3) *Ibid.*
(4) *Journal Medic. Research.*, t. XLIX, mars 1924, p. 263.

Chez les personnes ayant été déjà soumises à l'injection de sérum, les phénomènes sériques peuvent évoluer avec une intensité particulièrement inquiétante. Ce qui les caractérise surtout, c'est la rapidité de leur apparition. Déjà une ou deux minutes après l'injection de sérum, on assiste à un véritable choc anaphylactique, tel qu'on voit chez le cobaye ou le lapin : accès brusque de suffocation avec état lipothymique, suivi d'autres symptômes connus, qui ne manquent point d'être impressionnants. On a d'abord l'impression que le sujet se meurt et que rien ne saurait le sauver. On cite, d'ailleurs, des cas de mort subite, consécutive à la réinjection de sérum. Dans l'immense majorité des cas, tout se borne cependant à une vive alerte. Peu à peu la respiration devient normale; les joues, de cyanosées qu'elles étaient, reprennent leur aspect normal; les yeux perdent leur expression hagarde; une demi-heure après, tout est passé à l'état de souvenir. On connaît des cas mortels; mais le rôle du sérum n'a pas toujours été établi, dans ces cas, avec toute la rigueur nécessaire.

En admettant que le choc sérique ne mette qu'exceptionnellement l'homme en danger de mort, il n'en constitue pas moins une complication grave que le praticien ne saurait perdre de vue, lors de la réinjection de sérum.

S'agit-il d'une intoxication dans le sens propre du terme, c'est-à-dire de la mise en liberté d'une substance s'attaquant aux cellules de l'organisme, à la manière d'une toxine microbienne ou d'un poison chimique? On le croyait, en effet, au début des recherches sur l'anaphylaxie (Ch. Richet). Aujourd'hui on le croit moins. Ce qui est certain, c'est qu'il y a un effet toxique et qu'il est consécutif à l'union de la cellule sensibilisée — que cette sensibilisation soit réalisée par l'anticorps spécifique ou par l'anaphylactine — avec le sensibiligène introduit en seconde injection.

Pourquoi cette union se manifeste-t-elle par le choc, nous ne saurions le dire. Nous ne pensons pas cependant qu'il s'agisse de « l'anaphylatoxine », qui va être étudiée en détail plus loin; nous sommes plutôt porté à croire que l'union en question provoque une rupture d'équilibre au sein de certaines cellules, cellules nerveuses spécialement, et que cette rupture suffit pour simuler une vraie intoxication.

Signalons les expériences bien suggestives de Dale sur les contractions spécifiques du muscle utérin chez les cobayes sensibilisés. Par la simple union du sensibiligène et de la cellule utérine sensibilisée, se trouve réalisée, dans les expériences du physiologiste anglais, l'anaphylaxie *in vitro*, sans concours d'aucune autre substance.

Le problème relatif à la nature intime du choc est encore fort discuté; nous aurons l'occasion d'y revenir dans le chapitre consacré aux théories de l'anaphylaxie.

V

MOYENS D'EMPÊCHER LE CHOC

Si la maladie sérique de l'homme, se déclarant dans la huitaine qui suit l'injection de sérum, n'a pas son équivalent chez les animaux de laboratoire, en revanche, les accidents immédiats, graves d'ordinaire, rares heureusement chez l'homme, rappellent beaucoup le choc anaphylactique du cobaye. Aussi, dès nos premières études sur l'anaphylaxie, remontant à 1906-1907, notre principal objectif fut-il de trouver le moyen d'enrayer le choc expérimental; nous espérions parvenir par le même moyen à pallier les accidents propres à l'homme.

Il est difficile aujourd'hui de se représenter l'état chaotique dans lequel ce problème était à l'époque. Par une tendance naturelle de l'esprit, on voulait ramener le pouvoir toxique exercé par les sérums à celui des toxines microbiennes; c'est dans cet esprit que l'on cherchait à combattre le choc.

Partant de l'idée que les sérums renfermaient un principe toxique, Rosenau et Anderson (1), les premiers pionniers de l'anaphylaxie, firent intervenir des agents physiques et chimiques. Ils essayèrent tour à tour l'acide butyrique, le permanganate de potasse, le citrate de soude, l'alcool, le peroxyde de l'acide succinique, l'eau oxygénée, le sulfate d'ammoniaque, le chloroforme, le tricrésol, les rayons X, la filtration sur porcelaine.

Rien n'y fit.

Sans se décourager, ils ont recommencé, dans une nouvelle série d'expériences, par attaquer les sérums au moyen des ferments, des alcaloïdes et des sels ; ils firent agir des substances telles que taka-diastase, pancréatine, myrosine, invertine, émulsine, pepsine en solution acide ou alcaline, pour détruire le soi-disant poison anaphylactique ; ces nouvelles tentatives n'aboutirent pas mieux que les précédentes.

Ces savants n'eurent pas plus de succès avec l'atropine, la strychnine, la morphine, la caféine, le chlorure de calcium, le sulfate de magnésium, la bile de bœuf, l'aldéhyde formique ; il en fut de même de la congélation, suivie de dégel.

De vieux sérums datant de huit ans ne se montrèrent guère moins toxiques que des sérums frais, ont-ils affirmé.

Le chauffage à 60° pendant dix heures consécutives demeura également sans effet sur la toxicité. Il ne fallut pas moins que le chauffage à 100° (15′) pour faire disparaître « le principe toxique » des sérums.

(1) *Hygien. Laborat. Bull.*, nos 29, 36, 45, 1906-1908.

Partant de la conception, régnante à l'époque, que les sérums renfermaient un poison, nous nous sommes efforcé, à notre tour, à modifier ce dernier de diverses façons. Toutes nos tentatives pour faire disparaître la toxicité des sérums au moyen des produits chimiques, ont complètement échoué : ni le liquide de Gram, ni la précipitation par l'eau distillée, ni l'extraction par l'éther, ni le contact prolongé — pendant deux jours — avec du charbon animal, n'ont nullement empêché les sérums de demeurer toxiques ; injectés à des cobayes sensibilisés, ils se montraient aussi toxiques après ces différents traitements qu'avant.

*
* *

Au cours de nos expériences antérieures, nous avons remarqué que la toxicité des sérums pouvait varier suivant leur provenance ; qu'à côté des sérums extrêmement toxiques on en rencontrait qui l'étaient relativement peu. Les sérums français se montraient, dans nos dosages, toujours parmi les moins toxiques : pour faire éclater le choc mortel, il n'en fallait pas moins de 1/8-1/10 de centimètre cube, en injection intraveineuse ou intracérébrale.

En cherchant la cause de cette toxicité relativement faible de nos sérums, nous nous sommes demandé si le poison sérique, en admettant qu'il en existe un, ne se laissait pas influencer par la chaleur. Nous y avons été amené par la considération suivante : les sérums français, essayés peu de temps après la saignée, ne le cèdent en rien, au point de vue de la toxicité, aux sérums des autres pays ; comme nos sérums thérapeutiques, avant d'être mis en circulation, subissent régulièrement une tyndalisation à 55-56°, ce chauffage préalable pourrait ne pas être étranger à l'atténuation de leur toxicité.

Ce n'était qu'une hypothèse ; elle était facile à vérifier expérimentalement. Nous n'avions qu'à choisir un sérum de toxicité déterminée, à le porter successivement à des températures variées ; puis à marquer les variations que subit sa toxicité en rapport avec les températures.

La disparition complète de la toxicité après ébullition (100°) fut signalée déjà par Rosenau et Anderson, dans leur premier mémoire (1906). Ces savants n'ont pas précisé si, dans leur expérience, le sérum devenu atoxique était coagulé ou non.

Dans nos expériences, les sérums n'étaient jamais coagulés, quelle que fût la température à laquelle on les portât. Pour empêcher la coagulation, le procédé qui nous réussit le mieux fut la dilution du sérum de trois parties d'eau distillée. Le précipité, plus ou moins abondant, qui se produisait pendant le mélange, ne reparaissait pas après le chauffage. Le sérum dilué était porté pendant 20 minutes à 100°.

Injecté dans le cerveau des cobayes sensibilisés, même à la dose maxima de 1/4 centimètre cube, le sérum dilué, chauffé à 100°, se montre à peu près inoffensif. Aussitôt après l'injection, les animaux éprou-

vent, il est vrai, un certain malaise, mais jamais ils ne présentent de symptômes anaphylactiques proprement dits.

Le même sérum, dilué de trois volumes d'eau distillée, mais non chauffé, injecté à des cobayes sensibilisés, dans les mêmes conditions, produit, au bout de deux à trois minutes, des accidents anaphylactiques des plus caractérisés.

Le fait de porter à 100° le sérum, sans le coaguler, suffit donc pour le rendre inoffensif en injection intracérébrale.

Que devient le principe toxique du sérum après chauffage à 100° ? Est-il simplement atténué et remplacé par une variété atoxique ou est-il effectivement détruit ?

Des expériences qu'il serait long à exposer ici montrent que tout n'est pas détruit dans un pareil sérum. Le pouvoir réactionnel d'un pareil sérum n'est qu'amoindri : pour le mettre en évidence, plusieurs jours sont nécessaires. Nous renvoyons, pour plus de détails, le lecteur à notre mémoire (1).

Quelles que soient les modifications subies par le sérum, il reste établi qu'elles suppriment tout risque de choc immédiat. Ce procédé ne peut guère être mis en œuvre lorsqu'il s'agit de sérums thérapeutiques, car, malgré l'absence apparente de coagulation, le chauffage à 100° détruit entièrement leurs propriétés curatives.

A la suite de ces expériences, on pouvait se demander si, en chauffant les sérums à des températures moins élevées, on ne saurait atténuer le pouvoir toxique, tout en respectant les propriétés utiles, c'est-à-dire, les qualités préventives ou curatives des sérums ?

*
* *

Un sérum dont la toxicité avait été préalablement bien déterminée, est porté, après dilution convenable, pendant 20 minutes à 95°, à 89° et à 76°. De chacune de ces trois portions ainsi chauffées, on prélève un quart de centimètre cube que l'on injecte sous la dure-mère à des cobayes préalablement sensibilisés.

Le sérum en expérience, avant d'être chauffé, avait été injecté à deux cobayes sensibilisés. Un des cobayes avait reçu 1/4 centimètre cube ; il est mort en quelques instants au milieu des symptômes connus. L'autre a reçu 1/10 centimètre cube ; après avoir été très éprouvé, il se remit complètement, une demi-heure après l'injection.

Voici maintenant quel fut le sort des cobayes injectés avec des sérums chauffés. Quatre cobayes, qui ont reçu 1/4 centimètre cube de sérum chauffé à 95° et à 89°, ont présenté des troubles légers, à peine appréciables. Sur deux cobayes, ayant reçu 1/4 centimètre cube de sérum chauffé à 76°, un a présenté des troubles anaphylactiques assez sérieux ; l'autre n'a presque pas été malade.

(1) *Annales Institut Pasteur*, t. XXI, décembre 1907.

Il ressort donc de ce premier essai que la substance, qui est la cause de la toxicité des sérums, est susceptible d'être atténuée sans qu'il y ait besoin de porter les sérums à une température de 100°.

Pour être applicable aux sérums thérapeutiques, le chauffage doit pouvoir s'effectuer à des températures encore plus basses que celle de 76°. Il fallait donc trouver des conditions permettant de concilier le maximum d'atténuation de toxicité avec le minimum de perte des propriétés curatives.

Nous avons cherché à ne pas dépasser 59°-60°, température à laquelle les anticorps restent généralement intacts.

Voici, en raccourci, une des expériences faites dans cet ordre d'idées. Le sérum fut choisi très toxique, de façon que l'on puisse suivre de très près la diminution progressive de sa toxicité, en fonction de la durée du chauffage.

Non chauffé, ce sérum était de toxicité telle qu'injecté dans le cerveau, à la dose de 1/40 centimètre cube, il tuait l'animal en quelques minutes ; dans le cas où il ne tuait pas, il ne manquait point de déterminer des accidents anaphylactiques graves.

Chauffé une heure à 60°, pendant *trois* jours consécutifs, il présenta la toxicité que voici :

1/4 cc. . .	Mort rapide.
1/10 cc. . .	Symptômes très graves, non suivis de mort.
1/20 cc . .	Pas de symptômes.

Chauffé une heure à 60°, pendant *cinq* jours consécutifs, le sérum eut la toxicité suivante :

1/4 cc. . .	Mort rapide.
1/8 cc. . .	Symptômes sérieux, mais de courte durée.
1/16 cc. . .	Presque pas de symptômes.

Après chauffage pendant une heure à 60°, *sept* jours de suite, la toxicité est demeurée sans changement appréciable, c'est-à-dire la même qu'après cinq jours de chauffage.

* * *

Si on compare la toxicité initiale du sérum à celle qu'il a acquise après un chauffage modéré (60°), mais répété, on voit que le résultat est appréciable, le sérum étant devenu 4-5 fois moins toxique qu'au début.

Même exposé à la température de 56°, le sérum diminue de toxicité d'une façon très sensible ; il ressort, en effet, de nos expériences que, si l'on chauffe à 56° tous les jours pendant une heure, trois jours de suite, puis, le quatrième jour, pendant deux heures, le sérum devient trois fois moins toxique, par rapport à ce qu'il l'a été avant le traitement.

A la température ordinaire de l'étuve (37°-38°), le sérum a pu être laissé pendant cinq jours consécutifs, jour et nuit, sans que nous ayons observé un changement sensible dans sa toxicité.

A l'Institut Pasteur on chauffe les sérums thérapeutiques à 56°, quatre fois de suite, pendant une heure chaque fois. Le but de ce chauffage était de prévenir la contamination éventuelle, au cours de la répartition des sérums en flacons. Or, en opérant de la sorte on rendait, sans s'en douter, les sérums moins toxiques. Cela explique probablement pourquoi les accidents anaphylactiques ont été en France, de tout temps, plus rares qu'ailleurs, et pourquoi les troubles sériques chez nous n'ont pas le caractère de gravité qu'ils présentent dans les pays à sérums non chauffés.

Reconnaissons cependant que le chauffage des sérums, réalisé dans les meilleures conditions, n'est qu'un pis-aller. C'est un moyen qui a son utilité pour pallier les conséquences résultant de l'emploi des sérums frais; mais ce moyen, il faut en convenir, est tout à fait insuffisant dans nombre de cas.

*
* *

On ne connaît jusqu'à présent d'autre procédé que le chauffage, qui permet d'attaquer la substance spécifique du sérum directement. Par contre, il existe toute une série de moyens grâce auxquels on arrive au même résultat, c'est-à-dire à atténuer ou à éviter le choc, lors de la seconde injection. Ces moyens sont loin de se valoir, quant à leur efficacité et à la durée de l'effet produit. Ils ont ceci de commun qu'ils s'adressent non pas au sérum, mais à l'animal que l'on se propose d'injecter et qu'ils rendent provisoirement insensible.

Nous allons en citer quelques-uns.

S'il est vrai que les accidents sériques représentent une réaction des centres nerveux, comme nous le supposâmes dès le début de nos recherches, ne devrait-on pas, nous sommes-nous dit avec M. Roux, pouvoir supprimer le choc anaphylactique en cherchant à abaisser la sensibilité de l'animal?

L'expérience a montré qu'il était, en effet, possible d'arrêter les phénomènes anaphylactiques en employant certains narcotiques. Voici quelle fut la disposition de notre première expérience (1).

Des cobayes, préparés par une injection de faible dose de sérum, se trouvant déjà en puissance de l'état anaphylactique, sont endormis à l'éther. Dès que les muscles entrent en résolution, on leur injecte rapidement, dans le cerveau, un quart de centimètre cube de sérum de cheval. Afin de gagner du temps et de troubler le moins possible le sommeil de nos cobayes, nous pratiquons le trou avant de les soumettre à la narcose. Une fois que le cobaye est endormi, il ne reste qu'à passer la canule de la seringue à travers le trou et pousser doucement le piston.

(1) *Annales Institut Pasteur*, décembre 1907.

Si la narcose est bien conduite, le cobaye continue à dormir, même après l'injection ; au bout d'une demi-heure environ, il se réveille sans présenter le moindre symptôme d'anaphylaxie.

On peut injecter ainsi, à la faveur du sommeil narcotique, une dose sûrement mortelle de sérum, sans que l'animal s'en aperçoive.

* * *

Nous avons obtenu le même résultat, en endormant le cobaye au moyen de l'alcool. A un cobaye, dûment sensibilisé vis-à-vis du sérum de cheval, nous faisons boire de l'alcool. On lui en administre, à volonté, par la bouche ou par le rectum, en lavement. Cela fait, on le laisse pendant une ou deux heures, suivant la quantité qu'il a absorbée, et on attend qu'il revienne à son état à peu près normal. A ce moment-là, nous lui injectons dans le cerveau une dose mortelle (1/4 centimètre cube) de sérum. Notre animal ne réagit point, pas plus qu'un cobaye neuf, non sensibilisé.

En déprimant la sensibilité de l'animal par l'éther ou par l'alcool, on rend le cobaye anaphylactisé réfractaire au choc anaphylactique. Cet état réfractaire, qui est de courte durée en cas d'éther, persiste pendant 24 heures, en moyenne, à la suite de l'absorption de l'alcool.

En dehors de l'éther et de l'alcool, nous avons essayé d'autres anesthésiques. C'est le chloréthyle qui nous donna les résultats les plus satisfaisants. Il ne vaut pas l'éther et encore moins l'alcool. Le chloréthyle endort l'animal avec une extrême rapidité, mais il a l'inconvénient de s'éliminer de l'organisme avec autant de rapidité. C'est là son avantage et à la fois son défaut ; car, on n'arrive à maintenir la narcose que par une administration ininterrompue du produit. Pendant tout le temps que dure le sommeil, le cobaye est à surveiller de très près ; pour ne pas pousser la narcose trop loin, on est obligé de faire respirer à l'animal du chloréthyle coupé d'air.

L'uréthane et la chloralose sont susceptibles de donner, après l'injection d'épreuve, une survie de plusieurs heures sur les témoins (jusqu'à 16 heures) ; nous n'avons pas réussi à obtenir une survie définitive. Banzhaf déclare avoir obtenu de bons résultats, en se servant d'hydrate de chloral.

* * *

Le chlorhydrate de morphine et l'extrait d'opium nous ont donné, par contre, des résultats franchement négatifs. Pour obtenir la narcose, il faut injecter des doses considérables de produit (14 à 18 centigrammes pour des cobayes de 320-350 grammes), sans cependant réussir à provoquer un véritable sommeil. L'animal traité demeure dans un état d'hébétude, accompagné d'une forte raideur musculaire. A l'épreuve

cérébrale, il est pris d'accidents caractéristiques, il meurt, tout comme un cobaye sensibilisé, non traité.

L'extrait d'opium a l'avantage de produire une vraie narcose avec résolution complète des muscles. Un cobaye de 300-350 grammes, auquel on injecte, dans le péritoine, 1 centimètre cube d'extrait d'opium au dixième (1 : 10), s'endort déjà au bout de deux-trois minutes d'un sommeil profond ; il reste indifférent à toute excitation venant de l'extérieur. Mais, il suffit de lui injecter, dans le cerveau, 1/4 centimètre cube de sérum, pour le voir, une minute après, pris de soubresauts convulsifs ; sa respiration devient accélérée ; les inspirations se font de plus en plus profondes et de plus en plus espacées. Le tableau d'anaphylaxie est au complet, sauf la phase d'excitation qui manque : au lieu de se livrer à une course affolée avant de tomber en collapsus, le cobaye, endormi à l'opium, fait son anaphylaxie sur place, tout en dormant. L'extrait d'opium, à l'encontre des narcotiques examinés, laisse donc l'hypersensibilité des cobayes à peu près intacte : les cobayes sensibilisés succombent à l'injection d'épreuve comme les témoins non anesthésiés.

*
* *

Afin d'abaisser la sensibilité des cobayes, nous avons essayé, outre les anesthésiques, quelques produits toxiques. Ainsi, nous avons injecté à des cobayes, la veille de l'épreuve, une dose d'atoxyl, légèrement inférieure à la dose mortelle.

L'expérience montre que les animaux dont la sensibilité avait été de la sorte amortie ou bloquée, résistent effectivement à la dose sûrement mortelle de sérum, sans présenter de symptômes appréciables.

Il en est de même des cobayes anaphylactisés, affaiblis par un jeûne prolongé, comme l'a vu Lesné (1) et notre collaborateur Konstansoff (2).

Ce même phénomène fut observé plus récemment par Pierret et Crampon (3). Les animaux, sensibilisés au sérum de cheval, soumis à un jeûne pendant 36 heures, résistèrent à la réinjection de même sérum, en présentant, comme seul symptôme anaphylactique, un peu de dyspnée ; la dose de sérum réinjecté fut cependant mortelle pour les cobayes pareillement sensibilisés, mais nourris normalement.

Faut-il rapprocher l'insensibilité des animaux soumis au jeûne de celle décrite par A. Lumière et Couturier chez les cobayes femelles pendant la gestation ? Toujours est-il que ce phénomène, bien observé par Duran Reynals (4), paraît ne pas s'appliquer uniquement au choc anaphylactique. D'après les savants lyonnais, cet état réfractaire tient à une pléthore du système circulaire pendant la gestation ; cette pléthore

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXI, p. 153.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXII, p. 263.
(3) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, 10 déc. 1923, p. 1282.
(4) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXI, 1919, p. 830.

avait pour effet d'empêcher, lors de l'injection d'épreuve, la tension artérielle de baisser outre mesure.

Lumière et Couturier apportent, à l'appui de leur opinion, deux faits intéressants : en injectant à des cobayes mâles une quantité suffisante de liquide physiologique, ils parviennent à les rendre insensibles au choc. En pratiquant une saignée copieuse (1/5 de la masse sanguine), chez les femelles pleines, ils rendent, au contraire, à ces dernières leur hypersensibilité.

Dale et Kellaway ont constaté qu'il suffisait d'introduire dans les veines, à un cobaye anaphylactisé vis-à-vis du sérum de cheval, une certaine quantité de sérum normal de cobaye, pour le protéger contre le danger de la réinjection (du sérum de cheval).

Cette protection, quoique réelle, est toute relative et très fugace, comme ont pu s'en assurer Kellaway et Cowell (1). En employant la technique de Dale, qui consiste à suivre *in vitro* la réaction des muscles lisses de l'utérus, ces auteurs ont constaté les phénomènes que voici. Le cobaye sensibilisé, traité par le sérum normal de cobaye, voit, en effet, son hypersensibilité baisser notablement ; cette baisse atteint son point culminant deux heures après l'injection. A aucun moment, chez le cobaye « protégé », l'hypersensibilité n'est complètement disparue. Quatre heures après l'injection, l'hypersensibilité commence déjà à revenir, si bien que le lendemain elle est déjà ce qu'elle avait été avant le traitement par le sérum de cobaye.

*
* *

Moldovan et Zologa (2) ont cherché à réduire l'hypersensibilité des cobayes, en faisant précéder l'injection d'épreuve de l'introduction dans les veines d'encre de Chine. Ils sont arrivés à protéger de la sorte les cobayes contre le choc anaphylactique pendant une période de quinze jours. Cette protection cessait d'être efficace lorsque l'injection d'épreuve comportait plusieurs doses mortelles de sérum. Les accidents que l'on observe chez des animaux « protégés » par l'encre de Chine diffèrent de ceux qui caractérisent le choc classique ; on n'observe chez eux ni troubles respiratoires, ni convulsions : le choc est ralenti. C'est le foie qui paraît, à l'autopsie, l'organe le plus touché. Aussi, ces auteurs pensent-ils que la présence des particules de charbon dans les cellules épithéliales du foie a pour effet de mettre en liberté une substance protectrice, capable de réduire l'hypersensibilité. Cette substance a pu être mise en évidence dans le sérum, chez le cobaye et chez le lapin ; chez ce dernier, notamment, douze jours après l'administration d'encre de Chine. Cette substance protectrice résiste au chauffage de une heure à 60° ; elle est détruite en 45 minutes à 70°.

(1) *Brit. Journ. Experim. Pathol.*, t. III, déc. 1922, p. 268.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIV, p. 1239 et 1242, 1923, t. XCII, p. 720.

D'après Kopaczewski et Vahram (1), on peut empêcher le choc anaphylactique mortel, en injectant dans les veines, cinq minutes avant l'épreuve, une certaine quantité d'oléate de soude, de saponine, de taurocholate de soude ou de glycocholate de soude. Ces substances paraissent agir en vertu de la propriété qu'elles ont d'abaisser la tension superficielle. Les auteurs pensent qu'elles sont susceptibles d'être appliquées dans la pratique humaine.

Henrijean et Kopaczewski injectent à des cobayes, sensibilisés au sérum de cheval, de l'eau ferrugineuse de Spa. Une seule injection suffit, pourvu qu'elle précède immédiatement l'injection d'épreuve ; le mélange de l'eau de Spa et du sérum de cheval n'empêche pas le choc (2).

Lévy-Solal et Tzanck (3) injectent au cobaye sensibilisé du chlorhydrate de pilocarpine, au moment même où ils procèdent à l'injection déchaînante. Le choc mortel peut être ainsi évité ; seulement, pour réussir, il y a lieu de choisir bien la dose de pilocarpine, car trop forte ou trop faible elle devient inefficace.

*
* *

Nous ne saurions terminer ce chapitre sans indiquer un moyen qui permet d'atténuer les troubles anaphylactiques par emploi de sérums coagulés.

Dans un des chapitres précédents, en traitant de la toxicité des sérums, nous avons fait ressortir le rôle des températures élevées. Si la coagulation totale d'un sérum le rend, en raison de son état physique, totalement atoxique, un sérum qui ne serait que partiellement coagulé pourrait présenter certains avantages, au point de vue anaphylactique.

Cette coagulation partielle devait naturellement respecter les caractères biologiques des sérums. Il fallait donc trouver des conditions auxquelles la coagulation est produite à une température inférieure au point de la coagulation normale.

Sans entrer ici dans les détails pour lesquels nous renvoyons à l'article original (4), voici en quelques mots la technique à laquelle nous nous sommes arrêté. Nous opérons sur du sérum desséché auquel nous ajoutons deux parties d'eau distillée, au lieu de dix que l'on ajoute, d'habitude, pour le dissoudre. En procédant ainsi, on obtient un sérum de consistance sirupeuse ; il a ceci de particulier que son point de coagulation n'est plus à 70-75°, mais aux environs de 58-60°, c'est-à-dire à une température qui sauvegarde la totalité des propriétés biologiques.

Une fois desséché, ce coagulum, obtenu à 58-60°, ne se redissout que difficilement. L'addition d'eau le gonfle ; c'est tout au plus si le tiers de

(1) *C. R. Acad. Sciences*, t. CLXIX, 4 août 1919, p. 250.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, p. 192.
(3) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, 21 juillet 1923, p. 503.
(4) *Annales Institut Pasteur*, t. XXXVII, nov. 23, p. 935.

la masse totale passe en solution. Le sérum se présente sous forme d'une émulsion épaisse, qui ne rappelle en rien le sérum liquide ou le sérum desséché dont il dérive. Cette émulsion renferme la totalité des anticorps présents dans le sérum initial. Grâce à sa nouvelle consistance, le nouveau sérum se solubilise lentement dans l'organisme, si bien qu'injecté à des cobayes sensibilisés il est incapable de provoquer le choc anaphylactique.

Rappelons qu'en partant de ces sérums, coagulés à basse température, nous avons préparé des sérums renfermant relativement peu de substances protéiques et, par conséquent, beaucoup moins dangereux, au point de vue anaphylactique, que les sérums que l'on obtient par coagulation spontanée du sang à la température du laboratoire (18-20°).

VI

VACCINATION ANTIANAPHYLACTIQUE

Les procédés, décrits dans le chapitre précédent, ont ceci de commun, malgré leur apparente variété, qu'ils reposent sur le même principe. Ils empêchent le choc de se produire, en atténuant la sensibilité de l'animal : l'acuité de perception se trouve, chez le cobaye sensibilisé, estompée soit par la narcose, soit par l'introduction d'un poison chimique. La perte partielle ou totale de la sensibilité met l'animal, plus ou moins, à l'abri du choc. Ces procédés sont loin cependant d'être d'une sûreté absolue. A ce manque de certitude s'ajoute une durée limitée d'action : leur efficacité disparaît au bout de très peu de temps.

Tout autre est le procédé basé sur la vaccination *antianaphylactique* Son effet est durable ; en même temps il est constant parce que spécifique.

Du fait qu'un cobaye, sensibilisé au sérum de cheval par une première injection, réagissait à la seconde par des symptômes mortels en quelques minutes, on conclut que le sérum renfermait un poison.

C'est ainsi que le phénomène d'anaphylaxie sérique fut interprété par les observateurs qui ont eu, les premiers, à s'en occuper chez le cobaye : par Rosenau-Anderson et Otto, d'une part, par nous-même et notre collaboratrice Steinhardt, d'autre part.

Ce fut si bien la manière de voir de Rosenau-Anderson que, pour rendre le sérum inoffensif, ces auteurs se mirent à attaquer le prétendu poison au moyen des réactifs chimiques variés. Lorsqu'ils virent qu'ils n'y réussissaient pas, ils procédèrent à l'immunisation des animaux contre ce poison. Pour le faire, ils s'y prirent exactement comme on s'y prend quand on veut vacciner contre une véritable toxine : ils soumirent leurs cobayes

à une série d'injections, chacune étant séparée de la suivante par l'intervalle réglementaire de six jours, chacune comportant une dose massive de poison, c'est-à-dire de sérum de cheval (5 centimètres cubes). Après trois ou quatre injections, ils attendirent encore six jours, comme c'est l'habitude en cas d'immunisation, puis, ils procédèrent à l'injection d'épreuve. Or, cette épreuve, en effet, n'amena point la mort de l'animal. Ils s'empressèrent d'en conclure qu'ils avaient réalisé la vaccination active contre le poison du sérum.

C'est dans le même esprit que les premières tentatives pour prémunir contre le choc furent effectuées par nous-même. Notre objectif fut d'immuniser passivement contre les accidents de l'anaphylaxie, c'est-à-dire contre l'empoisonnement par le sérum de cheval. A cet effet, nous avons pratiqué, chez des cobayes, une série d'injections massives de sérum de cheval. Dès que nous jugeâmes les animaux bien immunisés contre le poison qu'il contenait, nous les saignâmes, puis nous mélangeâmes leurs sérums avec le sérum de cheval ; en le faisant nous espérâmes neutraliser la substance toxique de ce dernier.

Notre espoir ne s'est pas réalisé et pour cause. Le sérum de cheval resta tout aussi toxique après cette opération qu'avant. Cette absence de neutralisation pouvait, à la rigueur, tenir à ce que le poison contenu dans le sérum était un mauvais antigène et comme tel ne donnait pas facilement d'anticorps. Tout en faisant cette réflexion, nous sommes-nous dit que rien ne prouve que dans le sérum de cheval il existe réellement un poison. En admettant qu'il en existe un, sommes-nous autorisés à transposer dans l'anaphylaxie des idées empruntées à l'immunité, celles notamment relatives à la vaccination, active ou passive.

Nos doutes ont pris plus de consistance lorsque, dans une de nos premières expériences, nous vîmes que, pour conférer l'immunité contre l'anaphylaxie, une seule injection de sérum de cheval suffisait, et non pas une série d'injections espacées, comme le pratiquaient Rosenau-Anderson et Otto.

Enfin, nos doutes firent place à la certitude que les choses se passent autrement que dans l'immunité le jour où nous constatâmes, non sans grand étonnement, que *le lendemain* de l'unique injection de sérum et même *quelques heures* après celle-ci, l'animal était déjà solidement vacciné contre les accidents anaphylactiques.

Il était dès lors clair pour nous que Rosenau-Anderson et Otto ont fait jusque-là fausse route, et nous-même avec eux ; que l'hypothèse du poison dans le sérum devait être rejetée ; que le procédé d'immunisation, tel que le pratiquaient Rosenau-Anderson, Otto et nous-même au début de nos recherches, reposait sur une idée préconçue qui n'était pas exacte. Force nous fut de faire table rase de tout ce qui avait été écrit au sujet de la vaccination contre l'anaphylaxie et de chercher dans un ordre d'idées tout différent.

*
* *

Un fait restait acquis : en vaccinant les cobayes contre l'anaphylaxie de la manière dont on vaccine contre une toxine, c'est-à-dire en injectant des doses massives et en répétant ces injections à des intervalles donnés, on employait une technique qui ne répondait point au but recherché. Cette technique de vaccination allait parfois même à l'encontre du but, surtout dans les cas où l'on multipliait les injections de sérum.

Somme toute, nous nous trouvâmes en présence d'un phénomène extrêmement curieux et tout à fait inexplicable : des cobayes, anaphylactisés au sérum de cheval, devenaient, du seul fait d'avoir reçu une certaine dose non mortelle de ce même sérum, capables de supporter une ou même deux doses mortelles de sérum. Au point de vue des conceptions régnantes sur l'immunité, ce fut un fait qui n'avait pas son pareil en biologie. Réduit à sa plus simple expression, il se résume à ceci : un poison — en admettant, jusqu'à nouvel ordre, qu'il y en ait un dans le sérum — injecté à dose non mortelle, préserve l'animal contre la dose sûrement mortelle de ce même poison, lorsque ce dernier est injecté une ou deux heures après. En d'autres termes : l'addition de deux doses de poison dont une est sûrement mortelle, faite à une-deux heures d'intervalle, annihile l'action nocive de ce poison. Il y avait là une sorte de phénomène d'interférence qui jusque-là était inconnu en biologie.

Laissant de côté le mécanisme intime de ce phénomène qui nous parut à l'époque des plus obscurs, nous nous efforçâmes, avant toute autre chose, d'en tirer un parti pratique, en vue de la préservation de l'homme contre le choc anaphylactique.

Ce fut le point de départ de notre procédé de vaccination par petites doses et par doses subintrantes.

*
* *

Au cours des recherches sur la toxicité des sérums, nous avons constaté que les sérums chauffés sont d'autant moins toxiques qu'ils sont portés à des températures plus élevées ; qu'il existe, de plus, un rapport intime entre la toxicité des sérums et la durée du chauffage.

En étudiant l'action de la température sur le pouvoir des sérums de protéger contre les accidents anaphylactiques, nous avons observé que l'on pouvait porter les sérums à une température assez élevée sans détériorer sensiblement leur pouvoir vaccinant. Sans entrer dans le détail de ces expériences, disons que le sérum, même chauffé à 80°, se montrait encore capable de préserver le cobaye contre le choc anaphylactique. Un tel sérum possède sur le sérum non chauffé cet avantage que sa toxicité est minime : même à doses élevées, le sérum chauffé à 80° ne provoque pas de troubles graves chez les cobayes sensibilisés.

En injectant préventivement à un cobaye hypersensible 3 centimètres

cubes de sérum chauffé à 80°, sous la peau ou dans le péritoine, on le rend réfractaire à l'injection consécutive d'une dose sûrement mortelle de sérum non chauffé, dans le cerveau.

Ce procédé de vaccination par le sérum chauffé que nous avons adopté pour les expériences de laboratoire, trouva son application aussi dans la pratique. Il fut utilisé, entre autres, par Stanculeanu et Nita (1) dans les circonstances suivantes. Ces auteurs avaient à faire des injections répétées de sérum de cheval dans la conjonctive des malades atteints d'affections oculaires. Chez certains de ces malades, ils ont observé, à la suite de ce traitement, des accidents d'anaphylaxie locale : rougeur de la conjonctive et de la paupière, larmoiement, œdème de la conjonctive bulbaire et des paupières, chémosis conjonctival, œdème de la face avec adénite préauriculaire et sous-maxillaire.

Chez deux malades, qui avaient présenté des phénomènes particulièrement graves, ces auteurs eurent recours à ce qu'ils appellent « le vaccin de Besredka », ce qui n'est autre chose que du sérum dilué d'eau distillée (1 : 4) et chauffé à 83°. Ces malades ayant été de la sorte vaccinés, l'injection de sérum normal, faite 24 heures après, ne provoqua plus aucun accident. Il en fut de même lorsque, trois jours plus tard, ils renouvelèrent l'injection de sérum. La possibilité de vacciner la conjonctive contre l'anaphylaxie sérique locale, au moyen du sérum chauffé, fut de la sorte établie.

*
* *

C'est en poursuivant des recherches sur la vaccination par les sérums chauffés, rendus atoxiques, que nous sommes arrivé, peu à peu, à la conviction que l'on pouvait obtenir un effet vaccinant, ou antianaphylactique, par des moyens inoffensifs, notamment, en usant de doses extrêmement faibles de sérum non chauffé, si faibles qu'elles pouvaient passer inaperçues de l'animal à vacciner.

Nous avons observé, en effet, que le cobaye, en puissance d'anaphylaxie, supporte, dans le cerveau, une dose sûrement mortelle de sérum (1/8 de centimètre cube), sans manifester le moindre trouble, si on lui injecte préalablement, par exemple, 1/50 ou même 1/100 de centimètre cube de sérum dans le péritoine, c'est-à-dire une dose 200 à 500 fois inférieure à la dose dangereuse.

Fait important, cette immunisation par doses faibles est extrêmement rapide : selon le cas, elle peut être réalisée en quelques heures ou même en quelques minutes. Prenons un exemple.

Soit un cobaye anaphylactisé au sérum de cheval. Injectons-lui sous la peau 1/20 de centimètre cube de ce même sérum, ce qui est une dose, au moins, 50 fois inférieure à la dose nocive. Le cobaye supporte cette injection sans le moindre inconvénient; aussitôt il commence à s'anti-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVI, p. 1112.

anaphylactiser : si bien que, trois-quatre heures plus tard, on peut lui injecter une dose sûrement mortelle ou même deux doses mortelles, dans les centres nerveux ou dans la circulation générale, sans qu'il en ressente le moindre malaise.

La petite dose de sérum (1/20 de centimètre cube), injectée préventivement sous la peau, a rempli en ce cas l'office de véritable vaccin antianaphylactique.

Suivant que l'on introduit la petite dose de sérum sous la peau, dans le péritoine, dans le rachis, dans les veines ou dans le cerveau, l'immunité antianaphylactique s'établit avec une rapidité plus ou moins grande. Elle est acquise, en chiffres ronds, quatre heures après l'injection sous-cutanée, une ou deux heures après l'injection intrapéritonéale ou intrarachidienne. L'immunité s'établit d'une façon pour ainsi dire instantanée, après l'injection intraveineuse ou intracérébrale.

Voici une illustration tirée de la pratique vétérinaire ayant la valeur d'une expérience de laboratoire.

En 1909, Alexandrescu et A. Ciuca (1) ont eu à soumettre à la sérovaccination anticharbonneuse 180 bovidés : 150 vaches laitières et 30 veaux. Lors des vaccinations antérieures, ces animaux avaient présenté des troubles anaphylactiques particulièrement graves. Craignant leur retour, les auteurs décidèrent de les prémunir contre ces accidents sériques.

Ils ont divisé les animaux en deux lots : ceux du premier, composé de 90 sujets, ont reçu sous la peau, à titre préventif, 1 centimètre cube de sérum (anticharbonneux) ; les animaux du deuxième lot devaient servir de témoin : ils n'ont donc rien reçu. Cinq heures après, tous les animaux, au nombre de 180, ont été soumis à la sérovaccination (5 centimètres cubes de sérum anticharbonneux et 1/2 centimètre cube d'émulsion de bacilles).

Voici quel fut le résultat de cette expérience, d'après les auteurs : « On n'observa durant les 24 heures qui suivirent la sérovaccination, aucun symptôme d'anaphylaxie, même légère, chez les 90 animaux ayant subi l'injection antianaphylactique. Au contraire, 10 individus (sur 90) appartenant au lot témoin, présentèrent des accidents anaphylactiques qui consistaient en œdème du museau avec hypersalivation ou en œdème des muqueuses vulvaire et anale, s'accompagnant de coliques ».

*
* *

La rapidité surprenante avec laquelle s'établit l'état antianaphylactique nous permit de réaliser, en peu de temps, à la faveur d'une série d'injections consécutives, une immunité d'une solidité à toute épreuve.

La petite dose de sérum qui, dans l'expérience citée plus haut, fait

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVIII, p. 687.

office de vaccin, ne préserve, comme nous l'avons fait remarquer, que contre une ou, tout au plus, deux doses mortelles de sérum.

Des cas peuvent se présenter où l'on a besoin de préserver contre plusieurs doses mortelles, car dans bien des infections graves on est appelé à administrer des doses massives de sérum. Il peut arriver aussi que l'on se trouve en présence des sujets sensibilisés par des injections antérieures. Pour aller vite, on peut être contraint de recourir à la voie veineuse. C'est en pareils cas que le procédé des *vaccinations subintrantes* se trouve tout indiqué.

Voici en quoi il consiste : au lieu d'une seule injection de sérum, on en fait deux, trois ou même quatre. A chaque nouvelle injection, qui suit de quelques minutes — trois à cinq — la précédente, on augmente la dose de sérum. Comme chaque nouvelle injection renforce davantage la résistance, on arrive très rapidement à créer un état d'antianaphylaxie d'une solidité remarquable. En voici un exemple.

Un cobaye anaphylactisé reçoit, à titre de vaccin, 1/40 de centimètre cube de sérum dans les veines, la dose mortelle étant de 1/20 de centimètre cube. A la suite de cette première injection, qui ne provoque aucun trouble appréciable, l'animal est à même de supporter, cinq minutes plus tard, 1/10 de centimètre cube de sérum, soit une dose deux fois mortelle. Cette deuxième injection fait à son tour office de vaccin, ce qui fait que l'animal est susceptible de supporter, deux minutes plus tard, 1/4 de centimètre cube, soit cinq doses mortelles. Si nous attendons encore deux minutes, l'animal va pouvoir recevoir un centimètre cube dans les veines, c'est-à-dire 20 doses mortelles, et cela sans le moindre trouble. Toutes ces injections peuvent être faites, l'une après l'autre, sans qu'on ait même besoin de retirer la canule de la veine.

En moins de dix minutes, on arrive donc à vacciner, par ce procédé des injections subintrantes, contre vingt doses mortelles. Nous avons pu, d'ailleurs, nous assurer que l'on pouvait vacciner contre autant de doses mortelles que l'on désire.

*
* *

Voici un autre exemple portant sur un cobaye *passivement* anaphylactisé, c'est-à-dire, sur un cobaye neuf qui avait reçu du sérum de lapin préparé. Le degré d'hypersensibilité des cobayes en expérience était tel qu'ils succombaient à l'injection intraveineuse de 1/80 à 1/40 de centimètre cube de sérum de cheval.

Un de ces cobayes, passivement anaphylactisés, fut soumis à des vaccinations subintrantes :

A midi 10, il a reçu 1/20 de centimètre cube de sérum dans le péritoine.

A 1 heure 30, il a reçu 5 centimètres cubes de sérum dans le péritoine.

A 3 heures 30, il a reçu 1/10 de centimère cube de sérum dans la veine jugulaire.

A 3 heures 35, il a reçu 1/2 centimètre cube de sérum dans la veine jugulaire.

A 3 heures 45, il a reçu 5 centimètres cubes de sérum dans la veine jugulaire.

Donc, le cobaye, pour lequel la dose de 1/40 centimètre cube de sérum eût été sûrement mortelle, fut à même de supporter, à la suite de quatre vaccinations subintrantes, d'emblée 5 centimètres cubes de sérum dans les veines, c'est-à-dire plus de 200 doses mortelles, sans présenter le moindre symptôme anaphylactique.

*
* *

Voici encore d'autres exemples que nous extrayons, au hasard, de notre cahier d'expériences. Il s'agit cette fois des cobayes qui avaient été sensibilisés activement au moyen du blanc d'œuf.

Un de ces cobayes est éprouvé avec 1/100 de centimètre cube de blanc d'œuf par la veine jugulaire ; il est pris aussitôt d'accidents anaphylactiques et meurt en 2 minutes.

Un autre cobaye de la même série est éprouvé avec 1/500 centimètre cube de blanc d'œuf ; une minute après l'injection, il est pris également d'accidents anaphylactiques et meurt en 4 minutes.

La dose mortelle est donc de 1/500 centimètre cube.

Cela établi, nous soumettons un troisième cobaye de cette série à des vaccinations subintrantes. Nous commençons par lui injecter 1/2.000 centimètre cube de blanc d'œuf dans la veine jugulaire ; pas de réaction. Deux minutes après, nous lui injectons 1/500 centimètre cube, c'est-à-dire une dose mortelle, il ne réagit pas. Dix minutes après, il reçoit 1/50 centimètre cube, sans réagir. Dix minutes après, on injecte dans la veine jugulaire, du côté opposé, 1/5 centimètre cube : pas de réaction. Voyant cela, nous lui injectons, 10 minutes après, 2 centimètres cubes de blanc d'œuf non dilué ; à la suite de cette injection, le cobaye est visiblement incommodé, mais il se rétablit aussitôt.

Voilà donc un cobaye, hypersensible au blanc d'œuf, qui, à la faveur de quatre injections subintrantes, effectuées en l'espace de quarante minutes, put résister à la dose 1.000 fois mortelle, sans ressentir le moindre trouble anaphylactique.

*
* *

En voici un autre cas. Un lot de cobayes est sensibilisé *passivement* avec du sérum (1,5 de centimètre cube) d'un lapin ayant reçu plusieurs injections de blanc d'œuf sous la peau.

On établit la dose mortelle : elle est de 1/500 de centimètre cube de blanc d'œuf, en injection intraveineuse, et de 1/200 de centimètre cube, en injection intracérébrale.

A deux cobayes de cette série, on injecte dans les veines 1/1000 de centimètre cube, puis successivement : 1/100 de centimètre cube, 1/4 de centimètre cube, 1 centimètre cube et, finalement, 2 centimètres cubes. Ces injections sont faites, l'une après l'autre, avec cinq minutes d'intervalle.

Deux autres cobayes, sensibilisés de même, reçoivent d'abord 1/1000 de centimètre cube, puis 1/100 de centimètre cube dans la veine jugulaire. On leur injecte ensuite 1/2 de centimètre cube dans le péritoine. Une heure après, 1/4 de centimètre cube dans la veine jugulaire. Dix minutes après, 1 centimètre cube. Puis, trois minutes après, 2 centimètres cubes de blanc d'œuf, dans la veine jugulaire du côté opposé.

Des cobayes ne manifestent donc aucun symptôme morbide, à la suite de l'injection de deux centimètres cubes de blanc d'œuf (dilué à moitié d'eau physiologique), alors que leurs témoins succombent, en deux ou trois minutes, à l'injection de 1/500 de centimètre cube, c'est-à-dire, à une dose mille fois plus faible.

Les cobayes vaccinés résistent ensuite à toutes les épreuves, si sévères soient-elles. On a beau leur injecter des doses cent et mille fois mortelles de sérum ou de blanc d'œuf dans le péritoine, dans le cerveau, dans le canal rachidien ou dans les veines ; à toutes ces injections ils opposent une indifférence absolue.

Dans les exemples que nous venons de citer, les cobayes ont été vaccinés par la voie veineuse ou par la voie péritonéale. Mais, on peut les vacciner, en suivant le même principe, par n'importe quelle voie. Ainsi, nous avons eu des animaux qui, vaccinés par la voie sous-cutanée, résistèrent ensuite aux épreuves les plus sévères, faites dans le péritoine, dans le cerveau, dans le rachis ou dans les veines.

On peut emprunter, pour vacciner, plusieurs voies à la fois : on peut commencer, par exemple, par une injection sous-cutanée, la faire suivre d'une injection intraveineuse et terminer par une injection intrarachidienne. Un animal pareillement vacciné résiste, dans la suite, à n'importe quelles doses d'antigène, injectées en n'importe quel point de l'organisme.

*
* *

Les phénomènes d'anaphylaxie, dite locale, sont-ils passibles des mêmes procédés ?

Les premières recherches dans cette voie ont été faites par notre collaborateur Grineff (1). Cet auteur a sensibilisé des lapins avec du blanc d'œuf chauffé.

A partir de la quatrième injection sous-cutanée, Grineff a vu apparaître des lésions cutanées caractéristiques. Ces lésions allèrent en s'accentuant, lors des injections ultérieures.

Afin d'empêcher ces lésions de se produire à nouveau et de s'aggraver,

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXII, p. 979.

l'auteur injecta à deux lapins, la veille de la quatrième injection sous-cutanée, 2 centimètres cubes de solution de blanc d'œuf, dans la veine de l'oreille. Le lendemain de cette injection vaccinante, il leur fit, ainsi qu'à deux lapins témoins, la quatrième injection (10 centimètres cubes) de blanc d'œuf sous la peau.

Les deux lapins témoins eurent, quelques jours après, une forte infiltration de la peau, tandis que les deux lapins vaccinés ne présentèrent rien d'anormal.

Un phénomène du même ordre fut observé à la suite de la cinquième et de la sixième injection sous-cutanée. Les deux témoins eurent, après chaque injection, un gros œdème allant jusqu'à la nécrose, tandis que les deux autres lapins, soumis la veille à une vaccination antianaphylactique, restèrent indemnes.

De ces expériences Grineff a conclu que l'anaphylaxie locale, tout comme l'anaphylaxie générale, peut être enrayée par le procédé des petites doses.

Des expériences analogues ont été faites par deux autres de nos collaborateurs, Manoukhine et Potiralovsky (1). Ils ont sensibilisé des lapins par la voie sous-cutanée au moyen du sérum de cheval. Afin de préserver les lapins contre l'anaphylaxie locale, ces auteurs ont fait précéder les injections sous-cutanées de sérum d'une toute petite injection intraveineuse de ce même sérum. En procédant ainsi, il ont pu constater, tout comme Grineff dans les expériences sur le blanc d'œuf, l'influence bienfaisante de la vaccination antianaphylactique préalable.

*
* *

Le procédé de vaccination par petites doses a trouvé d'autres applications que celles liées à la sérothérapie. Nous avons en vue l'immunisation des animaux au moyen des globules sanguins, et surtout l'immunisation au moyen des cultures microbiennes. Cette dernière, très importante au point de vue pratique et économique, est aujourd'hui devenue d'usage courant dans la préparation des sérums thérapeutiques.

C'est en expérimentant sur les globules rouges (2) que nous avons vu le parti pratique que l'on pouvait tirer du procédé des petites doses.

Ceux qui ont l'habitude de préparer le sérum hémolytique connaissent les accidents qui interrompent souvent sa fabrication. A la suite d'une première injection de sang étranger — mouton, oie, poule — à un lapin, on attend quelquefois dix-quinze jours. Lorsque, dans la suite, on réinjecte du même sang dans les veines, le lapin manifeste souvent un malaise ; de minute en minute les symptômes s'aggravent et il n'est pas rare de voir, à peine l'injection terminée, l'animal aux prises avec des

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIII, p. 219.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVII, 24 juillet 1909, p. 266.

convulsions violentes, suivies de phénomènes paralytiques, le tout pouvant se terminer par la mort en quelques minutes.

Or, il suffit d'injecter, la veille de l'épreuve mortelle, ou une heure avant, ou même quelques minutes avant, dans les veines une faible dose de sang homologue (1/5 à 1/2 centimètre cube), pour préserver sûrement le lapin de la mort.

En se conformant à cette technique, on arrive à obtenir des sérums hémolytiques puissants (1 : 6.000), avec 3-4 injections intraveineuses de sang, sans faire courir aucun risque à l'animal.

*
* *

En procédant de la même façon, on peut obtenir, par la voie veineuse, des sérums antimicrobiens et antiendotoxiques très actifs, sans avoir à déplorer une perte d'animaux au cours de l'immunisation (1). Personne n'ignore aujourd'hui les dangers que comportent les injections des émulsions microbiennes par la voie veineuse. Il n'est pas rare de voir les chevaux tomber par terre dans les quelques minutes qui suivent l'injection. Dans certains cas ils ne se relèvent plus ; la mort subite des animaux, au cours de l'immunisation avec des corps microbiens, est loin d'être rare.

Des accidents semblables s'observent souvent chez les lapins. Instruits par les expériences sur les hématies, nous essayâmes de prévenir les accidents consécutifs à l'injection de microbes.

Nous avons, en effet, acquis la certitude que le procédé des petites doses jouit en ce cas de mêmes avantages. Nous l'avons appliqué avec succès à des lapins injectés avec des méningocoques dans les veines et nous avons pu les préserver d'une mort certaine (2).

Fort de ce résultat, que nous avons eu l'occasion de vérifier depuis bien des fois, nous conseillâmes à notre collaborateur L. Cruveilhier d'appliquer ce procédé à des chèvres immunisées contre le gonocoque et contre le bacille diphtérique (3).

L'expérience a montré, en effet, que les chèvres, préparées comme nous venons de l'indiquer, ne présentaient jamais de troubles graves au cours de l'immunisation par la voie veineuse.

Ces injections sont pratiquées en deux temps, la première comportant une dose à peu près dix fois plus faible que la seconde. Au début de nos expériences, l'intervalle entre les deux injections avait été de 24 heures. Dans la suite, nous l'avons réduit à 3 heures, puis à 1 heure et, finalement, à 10 minutes. Fait intéressant, la réaction consécutive à la seconde injection de microbes, massive cependant, est toujours relativement fai-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXI, p. 81.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 38.
(3) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 36.

ble. Ainsi, après la seconde injection d'une dose massive de microbes, la réaction thermique n'est pas sensiblement plus élevée que celle que l'on observe après la première injection laquelle comporte cependant une dose dix fois moindre de microbes.

Le lendemain, la température est d'ordinaire normale, et cela malgré les émulsions extrêmement chargées de microbes, qui avaient été injectées dans les veines la veille.

*
* *

Le procédé des petites doses, élaboré par nous pour les lapins, a été appliqué par Briot et Dopter (1) à l'immunisation des chevaux contre les méningocoques. « Le contraste est frappant, d'après ces auteurs, entre les résultats de ces injections, pratiquées en deux fois, et ceux où l'émulsion a été injectée totalement d'emblée. Non seulement on a pu faire supporter impunément à ces chevaux la dose injectée la semaine précédente, mais encore des doses progressivement croissantes ».

M. Ciuca (2) a utilisé le même procédé chez les chevaux destinés à la préparation des sérums antistreptococcique et antidysentérique. Sur notre conseil, il leur administrait, dix minutes avant l'injection de la dose totale de virus, un dixième ou un vingtième de cette dernière.

Avant l'emploi du procédé en question, trois chevaux sur cinq succombaient aux accidents anaphylactiques. Depuis que l'on applique le procédé des petites doses, Ciuca n'a jamais plus observé de mort. D'après lui, non seulement on épargne la vie des chevaux, mais on conduit l'immunisation d'une façon plus régulière. Ainsi, autrefois, la température montait lentement et restait élevée pendant 3 à 4 jours. Depuis que l'on vaccine les chevaux antianaphylactiquement, la température monte rapidement, mais tombe presque régulièrement dans les 18 heures. L'état général reste bon. L'animal conserve son appétit et sa vivacité, ce que l'on ne voyait pas auparavant.

Ciuca a remarqué que les accidents anaphylactiques se produisaient avec une fréquence toute particulière chez les chevaux que l'on immunisait avec des cultures dysentériques entières. Sur 7 chevaux ainsi immunisés, six succombèrent, après avoir présenté des crises classiques. Chaque injection était suivie d'une température élevée (39°), d'anorexie et parfois de selles diarrhéiques. Depuis l'emploi des injections antianaphylactiques, aucun de ces troubles n'a été observé. La température monte, il est vrai, rapidement à 39-40°, mais ne se maintient pas à cette hauteur au delà de 12 heures. L'état général reste bon.

Le procédé des petites doses constitue, d'après Ciuca, un moyen des plus efficaces pour empêcher les accidents mortels au cours de l'immunisation des animaux. Il réduit de beaucoup la période fébrile et sup-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 174.
(2) *Zeitschr. f. Immunitaetsf.*, t. XIX, p. 174.

prime à peu près complètement le mauvais état général qui, d'ordinaire, persiste pendant quelques jours après chaque injection.

*
* *

Comment les accidents anaphylactiques peuvent-ils être évités chez l'homme ?

Nous n'insisterons pas ici sur les nombreuses tentatives, faites par différents savants, pour détruire la soi-disant, « substance toxique » des sérums. Nous en avons déjà parlé ailleurs.

Rappelons, pour mémoire, le moyen préconisé par Auer : il consiste à administrer préventivement de l'atropine. Sans entrer dans les détails de ces expériences, faisons remarquer que Friedberger et Mita, puis Mita seul (1), tout en se conformant aux indications de Auer, n'ont pas pu constater d'effet préventif appréciable.

Ascoli (2) proposa, pour éviter les accidents anaphylactiques, de varier les sérums : on injecterait une fois du sérum de cheval ; la fois suivante, ce serait du sérum de chèvre ; si une nouvelle intervention sérique était jugée nécessaire, on emploierait du sérum de dromadaire, par exemple. En procédant ainsi, on serait sûr, d'après Ascoli, de se mettre à l'abri des accidents sériques.

C'est à ces sérums que le savant italien donna le nom d'anallergétiques, en soulignant ainsi leur propriété de ne pas donner de troubles allergiques, ou anaphylactiques. Certes, le moyen préconisé par Ascoli est sûr, mais il ne paraît pas pratique. D'abord, il n'est pas facile, ne fût-ce que pour un seul sérum, d'avoir à la fois chevaux, chèvres, moutons ou dromadaires, possédant un titre antitoxique élevé et exactement dosé. En admettant même que l'on surmonte cette difficulté, il faudrait, pour éviter les confusions, que chaque personne possédât une sorte de dossier sérique où serait inscrite l'espèce animale ayant fourni le sérum, et que l'on présenterait chaque fois au médecin quand il aura jugé opportun de faire une nouvelle injection de sérum.

On conviendra que, dans la pratique courante, il est infiniment plus simple de se garer des accidents, en ayant recours au procédé des petites doses ou des doses subintrantes.

Notons toutefois que l'idée, formulée par Ascoli, peut trouver son application dans le cas de vaccination active par le mélange de toxine et d'antitoxine diphtériques. Afin de ne pas sensibiliser les sujets ainsi vaccinés, vis-à-vis du sérum de cheval, Hooker a proposé récemment d'utiliser, en vue de cette vaccination, des sérums antidiphtériques provenant d'animaux autres que le cheval (3).

(1) *Zeitschrift. f. Immunitaetsf., I. Orig.*, t. XI, p. 509.
(2) *Deutsche mediz. Woch.*, 30 juin 1910, p. 1215.
(3) *Journ. of Immunol.*, t. IX, 1924, p. 7.

*
* *

Nous avons déjà fait observer qu'en France les accidents sériques étaient rares ; nous en avons indiqué la raison principale. Cette rareté, qui était réelle il y a quelques années, ne l'est plus aujourd'hui, surtout depuis que l'on s'est mis à injecter des sérums dans le canal rachidien et dans les veines.

Les accidents anaphylactiques ne peuvent manquer de se multiplier, étant donné le nombre considérable d'individus ayant déjà reçu du sérum. C'est au cours de la méningite cérébro-spinale que l'injection de sérum comporte des risques particulièrement sérieux. Aussi avons-nous jugé utile d'étudier cette question au point de vue expérimental.

En collaboration avec Mlle Lissofsky, nous avons pu montrer (1) qu'il était facile de reproduire le tableau classique de l'anaphylaxie chez les cobayes, en faisant l'injection seconde par la voie intra-rachidienne : on n'a qu'à sensibiliser des cobayes au sérum de cheval, comme on le fait d'ordinaire, puis, leur injecter, une quinzaine de jours après, du sérum — de 1/2 à 1/15 centimètre cube — dans le premier espace intervertébral, juste au-dessus du sacrum.

L'injection intra-rachidienne détermine souvent un faux choc qui suit immédiatement l'injection ; l'animal s'en remet, d'ailleurs, très vite. Les vrais symptômes anaphylactiques ne commencent à se dérouler qu'après un délai de deux à cinq minutes.

Dès que fut établie la possibilité de provoquer le syndrome d'anaphylaxie par la voie rachidienne, nous nous sommes mis en devoir de créer un état d'antianaphylaxie. Nous acquîmes bientôt la certitude que la vaccination par petites doses assure, en ce cas également, à l'animal l'immunité absolue.

Sans entrer dans les détails de ces expériences, qu'il nous suffise de faire remarquer que, quelle que soit la voie de la vaccination, que celle-ci soit faite sous la peau, dans le rachis ou dans les veines, on est toujours certain de pouvoir préserver l'animal contre l'anaphylaxie rachidienne. La différence que l'on observe, suivant la voie de la vaccination que l'on choisit, ne porte que sur la rapidité avec laquelle s'établit l'immunité antianaphylactique.

A ce point de vue, la voie sous-cutanée est la moins favorable de toutes, l'antianaphylaxie étant assez longue à s'établir. Le cobaye, vacciné par la voie sous-cutanée, n'acquiert l'immunité contre l'épreuve rachidienne qu'à partir de la cinquième heure.

La vaccination par la voie rachidienne est notablement plus rapide : c'est à elle que l'on aura recours chez l'homme, toutes les fois qu'on le pourra. Les expériences sur le cobaye montrent que l'antianaphylaxie apparaît en ce cas au bout d'une ou de deux heures, au maximum. L'im-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVIII, 1910, p. 1100.

munité s'établit donc par la voie rachidienne à peu près deux fois plus vite que par la voie sous-cutanée.

La voie de vaccination la plus rapide est la voie veineuse. Elle n'est pas seulement la plus expéditive, elle est aussi la plus sûre. Il ressort de nos expériences que l'animal, vacciné par la voie veineuse, est déjà en possession de l'immunité antianaphylactique au bout de dix à quinze minutes.

*
* *

Quelle doit être la conduite du médecin au lit du malade, au point de vue des mesures antianaphylactiques à prendre ?

Faisons remarquer que, s'il est utile d'être renseigné sur le passé sérique du malade, cela n'est pas tout à fait indispensable. D'abord, dans bien des cas, le malade ne saurait fournir des renseignements quant aux injections antérieures ou à la nature du sérum reçu.

Certains sujets réagissent, d'ailleurs, pour des raisons qui nous échappent encore, fortement à la première injection de sérum.

Nous conseillons donc de tâter d'abord la sensibilité des malades, et cela dans tous les cas indistinctement. On commencera par une très faible dose de sérum, tout comme si la personne à injecter avait été en état d'anaphylaxie. Cette recommandation est particulièrement utile lorsqu'on se propose d'introduire le sérum directement dans les veines ou dans le canal rachidien.

Cela posé, quelle va être la voie de vaccination à adopter ?

Le choix de cette voie sera dicté par l'état du malade et par l'urgence qu'il y aura à intervenir plus ou moins rapidement.

Dans la pratique, c'est au cours de la méningite cérébro-spinale que l'on a le plus à redouter les accidents sériques.

Plusieurs cas peuvent se présenter.

On est appelé auprès d'un malade chez lequel on suppose une méningite ; cependant, faute de certitude, on préfère attendre jusqu'au lendemain les résultats du laboratoire. Dans ce cas, à notre avis, on ne doit pas quitter le malade sans lui avoir injecté 10 à 20 centimètres cubes de sérum sous la peau. Le malade ne s'en portera pas plus mal ; il ne sera pas amélioré, au point de vue de sa méningite, certes ; mais, il bénéficiera de l'injection sous-cutanée, au point de vue antianaphylactique. Car, si le lendemain on décide de pratiquer une ponction lombaire et d'injecter du sérum antiméningococcique dans la cavité rachidienne, il aura été déjà vacciné contre l'anaphylaxie et il pourra supporter 30 à 40 centimètres cubes de sérum d'emblée.

Autre cas :

On se trouve en foyer épidémique. Le diagnostic de méningite cérébro-spinale n'étant pas douteux, on décide d'injecter séance tenante, dans le rachis, 20 à 30 centimètres cubes de sérum. Si ce n'est pas un cas urgent, on commencera par injecter 2 centimètres cubes dans le rachis ; on lais-

sera s'écouler une à deux heures, après quoi on injectera la dose totale de sérum dans la cavité rachidienne, c'est-à-dire 20 à 30 centimètres cubes.

Si le cas est urgent, si l'on estime que chaque heure qui s'écoule enlève au malade des chances de guérison, on pratiquera la vaccination antianaphylactique par la voie veineuse. On commencera par diluer le sérum (5 centimètres cubes par exemple) dans dix fois son volume d'eau physiologique et on injectera de cette solution 1 centimètre cube dans la veine du pli du coude. Le malade réagira ou ne réagira pas. S'il ne réagit pas, on attendra 3 à 5 minutes, puis, on injectera 3 centimètres cubes de cette même solution. S'il ne présente encore aucun trouble, on réinjectera, deux minutes après, 10 centimètres cubes ; enfin, après un nouvel intervalle de deux minutes, on pratiquera la dernière injection, comportant 25 centimètres cubes de solution.

Dès lors le malade peut être considéré comme vacciné contre les accidents anaphylactiques. Comme nous avons pu nous en assurer dans nombre de cas, le malade ainsi vacciné peut recevoir, en injection intraveineuse ou intrarachidienne, dix minutes après, 10-20-30 centimètres cubes de sérum pur, non dilué.

Ces injections subintrantes, qui se suivent à quelques minutes d'intervalle, peuvent être pratiquées, sans que l'aiguille soit retirée de la veine.

Ces quelques exemples suffisent pour orienter le médecin, dans chaque cas particulier, sur le meilleur mode de vaccination. Qu'il s'agisse de la méningite cérébro-spinale ou de toute autre maladie, il n'y a qu'à se rappeler qu'il faut :

Trois ou quatre heures, pour obtenir la vaccination antianaphylactique par la peau ;

Une ou deux heures, pour obtenir la vaccination antianaphylactique par le rachis ;

Dix minutes à un quart d'heure, pour réaliser la vaccination antianaphylactique par les veines.

*
* *

Il nous reste à dire quelques mots sur l'antianaphylaxie par la voie digestive.

Au cours de nos recherches sur l'anaphylaxie vis-à-vis du lait (1), nous avons constaté que les cobayes, sensibilisés au lait, se laissaient facilement antianaphylactiser par la voie rectale ou par la voie buccale. Pour les cobayes sensibilisés au sérum de cheval, nous avons pu établir (2) le fait suivant : à la suite de la vaccination intrarectale, les cobayes deviennent susceptibles de résister à une dose sûrement mortelle de sérum

(1) *Loco citato.*
(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXV, p. 478.

dans le cerveau ; mais par la voie buccale, à ce moment-là, nous n'avions pas réussi à vacciner des cobayes.

Certains faits observés dans la suite, au cours des recherches sur l'anaphylaxie au blanc d'œuf, nous ont incité cependant à reprendre ces essais.

Nous avons constaté notamment que les cobayes, sensibilisés au blanc d'œuf, se prêtaient à la vaccination antianaphylactique par la bouche ; seulement, il fallait y procéder un peu différemment que l'on a l'habitude de le faire.

L'expérience montre qu'un cobaye, sensibilisé à l'albumine d'œuf, ayant ingéré dans la suite 5 centimètres cubes de blanc d'œuf, demeure au bout de 24 heures, aussi hypersensible qu'avant l'ingestion de l'œuf : soumis à l'épreuve par la voie veineuse ou cérébrale, il est pris aussitôt d'accidents anaphylactiques et meurt en quelques minutes. Mais, si au lieu de procéder à l'injection d'épreuve le lendemain, on attend, après le repas vaccinant, deux ou trois jours, on constate que l'état anaphylactique avait disparu et avait cédé place à l'antianaphylaxie.

En présence de ces faits, relatifs au blanc d'œuf, nous nous sommes demandé, si les résultats négatifs de nos essais de vaccination *per os* contre l'anaphylaxie sérique, ne tenaient pas à ce que nous n'avions pas attendu assez longtemps, avant de procéder à l'injection d'épreuve. En effet, des nouvelles expériences, instituées depuis, ont montré que ce qui est vrai pour le blanc d'œuf, l'est — souvent, mais pas toujours — aussi pour le sérum : lorsqu'on attend 48 heures après l'ingestion de sérum, on constate un état antianaphylactique ; seulement, ce fait n'est pas aussi constant que lors de l'injection parentérale de sérum.

Nous pouvons donc déclarer que, quelle que soit la substance anaphylactisante, qu'il s'agisse du lait, du blanc d'œuf ou même du sérum, l'état anaphylactique, chez le cobaye sensibilisé, peut être levé par une administration de la substance correspondante, soit par le rectum, soit par la bouche.

A la suite de ces expériences, on a cherché à obtenir l'antianaphylaxie par la bouche aussi pour d'autres substances. Citons, entre autres, les recherches faites pour le blanc d'œuf chauffé par Grineff (1), celles de Ch. Richet, pour la crépitine (2).

Nous avons déjà signalé le fait curieux relatif au blanc d'œuf chauffé ; nous avons montré notamment que, au point de vue de l'anaphylaxie, il réagit tout autrement que le blanc d'œuf cru. Il n'était pas sans intérêt de savoir comment le blanc d'œuf chauffé se comporte au point de vue de l'antianaphylaxie. Sur notre conseil, Grineff s'est mis à vacciner des cobayes, sensibilisés au blanc d'œuf chauffé, en leur faisant avaler du blanc d'œuf chauffé. Il n'eut aucune peine de constater que,

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXII, p. 344.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXX, 1911, p. 252.

tout comme pour le lait, pour le sérum et pour le blanc d'œuf cru, l'état antianaphylactique pouvait être obtenu par la voie buccale.

Ch. Richet réussit également à antianaphylactiser *per os*. Il relate l'histoire d'un chien qui a reçu de la crépitine par la bouche, et qui, deux jours après, supporta, en injection intraveineuse, une dose sûrement toxique de ce produit, sans en être incommodé.

*
* *

En résumé, on crée l'état antianaphylactique par toutes les voies : buccale, rectale, sous-cutanée, intrapéritonéale, intracérébrale, intrarachidienne et intraveineuse.

La voie buccale, tout en étant la plus inoffensive, est la moins pratique de toutes, car la moins rapide : elle nécessite, au moins, un ou deux jours avant que s'établisse l'immunité antianaphylactique.

La voie rectale est plus prompte, mais elle est sujette à des aléas, la résorption de l'antigène par la muqueuse pouvant varier suivant les individus et suivant la nature de l'antigène.

Les voies intrapéritonéale et intracérébrale, surtout cette dernière, confèrent l'immunité en très peu de temps, en quelques minutes ou en une heure, au plus. L'immunité est aussi solide que sûre ; mais ces voies qui sont d'accès facile chez les animaux, sont quasi-impraticables chez l'homme.

Reste la vaccination par les voies sous-cutanée, intrarachidienne et intraveineuse, entre lesquelles le médecin aura à choisir.

La vaccination par la voie sous-cutanée peut rendre service dans les cas où l'injection du sérum thérapeutique n'offre pas de caractère d'urgence : la résorption de ce dernier sous la peau est lente. Suivant la sensibilité du sujet, on injectera, à titre préventif, 1 à 5 centimètres cubes de sérum sous la peau ; puis, quatre heures plus tard, on pourra introduire la totalité de la dose projetée (20-30 cc.). Il y a lieu d'être prévenu qu'il existe des individus sensibles à un très haut degré, même aux injections sous-cutanées.

La vaccination par la voie intrarachidienne est surtout indiquée dans la méningite cérébro-spinale, au cours de laquelle les accidents anaphylactiques sont assez fréquents. Pour en préserver le malade, on commencera par lui introduire dans la cavité rachidienne 1 ou 2 centimètres cubes de sérum, puis, on attendra une heure. Chez un sujet ayant été sensibilisé par des injections antérieures, il n'est pas rare d'observer, même à la suite de cette petite dose (1-2 cc.), quelques symptômes « d'anaphylaxie abortive ». On attendra que ces symptômes cessent complètement, après quoi on pourra injecter impunément d'emblée dans la cavité rachidienne 20 à 40 centimètres cubes de sérum.

La vaccination par la voie veineuse est celle que nous préférons entre toutes : elle est rapide et sûre. Dès que l'immunité antianaphylactique est

acquise, ce qui demande 10 à 15 minutes, on peut injecter une forte dose de sérum, indifféremment, dans le rachis, dans les veines ou sous la peau, sans faire courir au malade le moindre risque d'anaphylaxie. La voie veineuse a, en plus, cet avantage qu'elle permet de surveiller, l'aiguille dans la veine, la sensibilité du sujet. On commence par tâter sa sensibilité : on introduit dans la veine une dose très faible, 1/10 de centimètre cube de sérum, par exemple (on dilue le sérum de dix fois son volume physiologique et on injecte 1 centimètre cube de cette dilution). Si le malade ne réagit pas, on refait, au bout de 3 à 5 minutes, sans retirer l'aiguille, une autre injection de 3/10 de centimètre cube de sérum (3 cc. de dilution). On attend encore deux minutes. Si le malade reste calme, on réinjecte 10/10 de centimètre cube de sérum (10 cc. de solution). A ce moment l'immunité antianaphylactique est acquise. Pour plus de sécurité, après un nouvel intervalle de deux minutes, on pratiquera la dernière injection de 2,5 centimètres cubes de sérum (25 cc. de dilution).

Quel que soit le degré initial d'hypersensibilité, on peut être certain qu'à partir de ce moment le malade pourra supporter, sans le moindre trouble, 20 à 40 centimètres cubes de sérum non dilué, en n'importe quel point de l'économie.

*
* *

Quel est le mécanisme de la vaccination antianaphylactique?

Voici ce que nous avons écrit à ce sujet, en 1907, dans un de nos premiers mémoires consacrés à l'anaphylaxie (1). « La vaccination antianaphylactique, qu'elle soit obtenue par la voie péritonéale ou cérébrale, est très vraisemblablement un phénomène du même ordre que la désintoxication *in vitro* du cerveau tétanique par le sérum antitétanique. La vaccination se réduirait donc à une *désensibilisation* et aurait pour effet de faire revenir le cobaye à son état primitif ; l'immunité antianaphylactique ne serait donc que l'immunité naturelle que tout cobaye normal possède vis-à-vis de l'injection intracérébrale de sérum ».

Nous n'avons rien à y ajouter aujourd'hui.

A partir du moment où nous vîmes le cobaye anaphylactisé se vacciner par une seule injection, et cela en un espace de temps extrêmement rapide, nous comprîmes que l'immunité anaphylactique n'avait rien de commun avec les immunités connues, celles contre les microbes ou les toxines.

L'immunité ordinaire, antitoxique ou antimicrobienne, ne s'établit qu'au bout de huit jours, au minimum. Elle est d'autant plus solide que le nombre d'injections est plus élevé et que la durée de l'immunisation est plus longue. Elle s'accompagne d'apparition d'anticorps dans le sérum. Elle ne protège jamais contre l'inoculation du virus dans les centres nerveux.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1907.

L'immunité antianaphylactique, par contre, s'établit déjà après une seule injection ; elle est pour ainsi dire instantanée. Elle ne s'accompagne pas d'apparition d'anticorps, mais plutôt de leur *disparition*, si l'on admet que la sensibilisine est un anticorps. Cette immunité s'étend aux centres nerveux : le cerveau et la moelle épinière.

Le seul point commun entre les deux immunités, si diamétralement opposées, est leur spécificité, très stricte dans les deux cas.

C'est pour synthétiser en un seul mot l'ensemble de ces caractères, si curieux et si opposés aux idées courantes sur l'immunité, que nous avons créé le terme d'antianaphylaxie. Pour ne pas le faire dévier de son sens exact, nous le réservons uniquement aux cas de vaccination rapide par la substance homologue, réalisée soit par une petite dose unique, soit par une série d'injections subintrantes, très rapprochées les unes des autres.

Cette conception de l'antianaphylaxie, comme d'une *désensibilisation* et d'un simple *retour à l'état normal*, a été au début combattue presque unanimement. A notre manière de voir, basée sur des expériences, on opposa des théories où il a été question de la consommation d'alexine, du changement particulier d'état de l'animal (Umstimmung), etc. Pour démontrer le peu fondé de notre conception, on est allé jusqu'à nier le caractère spécifique de l'antianaphylaxie : n'a-t-on pas déclaré que l'on pouvait réaliser celle-ci par des moyens divers, autres que le sérum correspondant ?

Notons qu'à l'heure actuelle la presque totalité des microbiologistes se sont ralliés à notre conception de la désensibilisation.

Citons, à titre documentaire, les expériences de Richard Weil et Arthur Coca (1). Un des arguments que nous avons invoqués en faveur de l'idée de la désensibilisation, était le fait que les cobayes sensibilisés, rendus antianaphylactiques, se prêtaient à une nouvelle sensibilisation. Weil et Coca, en reprenant cette idée, lui donnèrent une expression quasi-mathématique. Ils se sont adressés à des cobayes, jadis sensibilisés, puis antianaphylactisés par un de nos procédés. Pour savoir si ces cobayes étaient revenus à l'état normal, ils les ont sensibilisés de nouveau, cette fois passivement, au moyen d'un antisérum spécifique.

L'expérience a montré que, pour cette opération, ils avaient à employer la même quantité d'antisérum qu'il aurait fallu pour sensibiliser des cobayes neufs. En d'autres termes, les animaux antianaphylactisés se comportèrent, lors de la resensibilisation passive, dans les expériences de Weil et Coca, exactement comme les animaux neufs n'ayant jamais subi de sensibilisation.

Les savants américains furent ainsi amenés à conclure que le terme qui traduit le mieux le mécanisme de l'antianaphylaxie est celui de désensibilisation, proposé par nous dès 1907.

(1) *Zeitschr. f. Immunitaetsf. I. Origin.*, t. XVII, p. 141.

*
* *

Quelle est la dose optima d'antigène, nécessaire pour désensibiliser l'homme? A cette question qui nous a été souvent posée, voici ce que l'on peut répondre : pour avoir la certitude que l'immunité antianaphylactique est acquise, il faut aller jusqu'à la dose que nous appelons « précritique », se traduisant, chez l'homme, par un commencement d'anxiété et une rougeur de la face durant quelques minutes. C'est là un point de repère sûr. A partir de ce moment, le malade est désensibilisé : il est à même de supporter impunément autant de sérum que l'on désire.

Cette dose précritique peut varier d'un sujet à l'autre, suivant le degré d'hypersensibilité de la personne.

En principe, il faut se comporter, dans la pratique, comme si l'on était toujours en présence d'individus très hypersensibles : il faut commencer par des doses faibles, comme nous l'avons indiqué plus haut, quitte à brûler rapidement les étapes, si l'on s'aperçoit que le malade n'y réagit pas; on injectera ensuite des doses de plus en plus fortes jusqu'à ce que l'on arrive à la dose précritique.

VII

APPLICATIONS PRATIQUES

Les applications pratiques de la réaction anaphylactique sont de deux ordres. Les unes dérivent de la spécificité de cette réaction et des doses infinitésimales de matière qui suffisent à la déclencher; les autres, beaucoup plus nombreuses, beaucoup plus précieuses aussi, sont empruntées au chapitre de l'antianaphylaxie.

Dès le début de nos recherches sur l'anaphylaxie, nous nous rendîmes compte du parti à tirer des deux caractères principaux que nous venons d'indiquer.

« Vu la grande spécificité de la réaction anaphylactique, d'une part, et la dose minima nécessaire pour sensibiliser le cobaye, d'autre part, avons-nous écrit, on a tout lieu d'espérer que cette réaction pourra rendre service dans la pratique médico-légale, au même titre que la réaction précipitante et la réaction basée sur la déviation du complément » (1).

Plus tard (2), Uhlenhuth a formulé la même idée, en ajoutant que la

(1) *Bull. Institut Pasteur*, 15 mars 1908.
(2) *Zeitschr. f. Immunitaetsf.*, t. IV, 21 fév. 1910, p. 761.

réaction anaphylactique peut être utilisée là où la réaction précipitante fait défaut, notamment dans les cas d'albumines bouillies. Il étaya cette idée sur nos expériences, relatives à la thermostabilité des sensibiligènes, c'est-à-dire sur la propriété de sensibilisation que conservent les albumines, même portées à la température de l'ébullition.

Des applications, beaucoup plus étendues que celles que nous venons de signaler, ont trouvé place dans la pathologie humaine. Le rôle si important des matières protéiques dans l'alimentation, d'une part, l'usage si répandu des sérums thérapeutiques, d'autre part, faisaient entrevoir la possibilité des troubles anaphylactiques chez l'homme. La clinique ne tarda pas, en effet, à envisager la soi-disante idiosyncrasie, si souvent invoquée, comme une manifestation d'hypersensibilité. De plus, des phénomènes d'intolérance ou de chocs, survenant à la suite de l'ingestion de lait, des œufs ou de certains médicaments, furent ramenés à leur origine anaphylactique.

Pour se prémunir contre ces troubles qui rappellent, à bien des égards, les accidents observés chez le cobaye « choqué », on n'avait qu'à transposer en clinique les acquisitions faites au laboratoire. Ce qui fut fait. Aujourd'hui, la vaccination antianaphylactique, chez l'homme, par le procédé de petites doses et par doses subintrantes, est entrée dans la pratique et universellement adoptée.

*
* *

Si la vaccination antianaphylactique par la voie sous-cutanée ou intraveineuse est facile à réaliser, c'est la voie gastro-intestinale à laquelle on donnera cependant toujours préférence chez l'homme. Elle est exempte de douleur; elle ne nécessite pas l'intervention du médecin; elle a le grand avantage d'être absolument inoffensive, quelle que soit la dose d'antigène employée.

Rappelons que déjà au cours de nos premières recherches sur l'anaphylaxie lactique (1), nous avions essayé de vacciner par la voie rectale.

Pour faciliter le pouvoir absorbant de l'intestin, nous commencions par administrer aux cobayes anaphylactisés un lavement glycériné six heures après le lavement, nous introduisions dans le rectum une vingtaine de centimètres cubes de lait cru. Comme il était difficile, dans ces cas, d'éviter des pertes, nous usions beaucoup plus de lait qu'il n'en fallait. L'expérience était généralement ainsi disposée : à onze heures du matin, on administrait un lavement ; à cinq heures du soir, on injectait 20 centimètres cubes de lait dans le rectum, après quoi on laissait l'animal à jeun jusqu'au lendemain matin, c'est-à-dire jusqu'à l'heure de l'épreuve intracérébrale. A des cobayes ainsi traités, on pouvait injecter

(1) *Annales Institut Pasteur*, janvier 1909.

impunément, dans le cerveau, 0,1 centimètre cube de lait, qui est une dose sûrement mortelle pour le témoin.

Nous essayâmes ensuite la vaccination antianaphylactique par voie buccale.

Les résultats furent les mêmes. La voie buccale présente un avantage sur la voie rectale : on fait absorber à l'animal une dose du liquide exactement déterminée, ce qui n'est pas possible, lors des injections rectales. L'expérience a montré que les cobayes sensibilisés, auxquels on introduit par la bouche 10 centimètres cubes de lait cru, et que l'on éprouve le lendemain par le cerveau (0,1 centimètre cube), se montrent réfractaires : ils sont à l'abri du choc.

Cette vaccination par voie buccale constitue un procédé de choix : tout en étant rapide et sûre, elle est absolument inoffensive et ne comporte pas de nouvelles sensibilisations ; comme nous l'avions indiqué précédemment (voir le chapitre III), le lait pris par la bouche ne sensibilise pas.

Cela établi, nous avons cherché à en faire autant chez les cobayes anaphylactisés vis-à-vis du sérum.

Des expériences, sur lesquelles il serait long de s'étendre, ont montré que, à la suite d'une vaccination par voie rectale, des cobayes résistent à une dose sûrement mortelle (1/8 de centimètre cube) de sérum dans le cerveau.

Pour créer l'antianaphylaxie par la voie buccale, nous eûmes d'abord quelques difficultés. Nous avons eu beau administrer, comme nous l'avons déjà signalé ailleurs, à des cobayes anaphylactisés, 10 à 20 centimètres cubes de sérum par la bouche, il n'en résultait aucune trace d'immunité antianaphylactique. Dans la suite, édifiés par les expériences sur le blanc d'œuf, nous attendîmes, après la vaccination intrabuccale, quarante-huit heures ; nous vîmes alors que, dans un certain nombre de cas (35 o/o), nos cobayes devenaient insensibles à la dose mortelle de sérum.

Dans le cas d'anaphylaxie au blanc d'œuf, la voie digestive se prête très facilement à la vaccination (1). Ici, également, il ne faut pas être très pressé. Tandis que l'antianaphylaxie au blanc d'œuf s'établit en quelques instants par la voie sanguine ou en quelques heures par la voie péritonéale, elle demande, au moins, deux jours pour être réalisée par la voie buccale et un peu plus longtemps encore — quatre jours — par la voie rectale.

De l'ensemble de ces faits nous pouvons conclure que, quelle que soit la substance anaphylactisante, qu'il s'agisse du lait, du sérum ou du blanc d'œuf, la désensibilisation, ou l'antianaphylactisation, peut s'obtenir par l'administration préalable de la substance correspondante par la voie buccale ou rectale.

Chez l'homme, la vaccination antianaphylactique par la bouche fut effectuée, pour la première fois, par Pagniez et Pasteur Vallery-Radot (2).

(1) *C. R. Soc. Biologie*, t. LXX, 14 févr. 1911, p. 204.
(2) *Presse Médicale*, 23 nov. 1916, p. 529.

Elle fut, dans la suite, l'objet de nombreuses publications de Pasteur Vallery-Radot et de ses collaborateurs ; ceux-ci employèrent ce procédé de vaccination dans des cas cliniques variés.

Grâce à ces auteurs, et particulièrement à Pasteur Vallery-Radot, il est aujourd'hui bien établi que, dans les cas d'anaphylaxie vis-à-vis d'un aliment déterminé, la méthode du petit repas préalable, fait avec le même aliment, est susceptible de donner dans la pratique d'excellents résultats ; tel sujet qui ne pouvait ingérer, sans présenter des accidents, des œufs, des moules, du lait ou d'autres aliments, se trouve, grâce à ce procédé, solidement immunisé.

Dans les cas où l'agent provoquant la crise anaphylactique est mal défini, l'ingestion préalable de peptone, proposée par Pagniez et Pasteur Vallery-Radot, rend de signalés services et réalise des cures parfois surprenantes.

VIII

THÉORIES DE L'ANAPHYLAXIE

Si les conditions matérielles faisant apparaître l'état anaphylactique sont aujourd'hui connues dans tous leurs détails, le mécanisme qui préside à l'élaboration de cet état et à la production du choc, est loin d'être élucidé. Faute d'explications précises, on est obligé d'avoir recours à des théories. Il est juste cependant d'ajouter que le domaine de la théorie se resserre chaque jour davantage. Pris dans son ensemble, l'édifice de l'anaphylaxie repose aujourd'hui sur des faits d'une précision que l'on rencontre rarement en biologie.

Nous savons déjà que, à la suite d'une première injection sensibilisante, ou préparante, l'animal voit apparaître dans son sang une substance spécifique, désignée par nous sous le nom de sensibilisine. L'opinion régnante veut qu'il s'agisse d'un anticorps anaphylactique.

Il est un autre fait, non moins solidement établi : l'animal doté de cette substance spécifique est pris d'accidents caractéristiques, dès qu'on renouvelle l'injection d'antigène.

Tels sont les faits. Où l'imagination a besoin d'intervenir, c'est pour relier ces faits entre eux, surtout pour expliquer pourquoi la seconde injection est si dangereuse. C'est là précisément que commence la théorie, c'est-à-dire, cette brèche de l'édifice anaphylactique, que chaque auteur, en attendant mieux, cherche à combler avec les ressources de son imagination.

D'après Charles Richet, le syndrome que nous proposâmes d'appeler *choc anaphylactique*, terme aujourd'hui universellement adopté, n'est pas

un choc tel qu'on l'entend généralement; pour lui, c'est une réelle intoxication par un véritable poison, l'*apotoxine*.

Richet nous a bien expliqué comment il concevait la genèse de cette apotoxine; quant à ses propriétés, il ne put donner que des indications assez imprécises.

A partir du moment où il fut convenu que le sérum des animaux renfermait, en état d'anaphylaxie, une nouvelle substance, ou un anticorps spécifique, il était clair que les accidents anaphylactiques ne pouvaient résulter que de l'union de cette substance nouvelle, ou l'anticorps, avec l'antigène. Ce qui était moins clair, c'est la nature de ce corps nouveau, d'une part, et, d'autre part, les conditions dans lesquelles cette combinaison s'accomplit.

D'après Richet, la combinaison en question a pour effet d'engendrer une sorte de toxine, tout comme l'amygdaline, en se combinant avec l'émulsine, engendre l'acide cyanhydrique.

C'est pour souligner cette manière de voir que Richet désigna l'anticorps anaphylactique sous le nom de *toxogénine*, ce qui voulait dire, dans son esprit, producteur de toxine.

« Les phénomènes d'anaphylaxie sont des phénomènes d'intoxication. Le poison est une substance spéciale dont nous connaissons les modes de production, c'est-à-dire qu'il se forme par la combinaison de la toxogénine avec l'antigène; on a la réaction chimique :

Toxogénine + antigène = apotoxine » (1).

Voilà pour ce qui concerne la genèse du poison qui est l'apotoxine. Pour ce qui est de ses propriétés, Richet fait remarquer qu'il est à peu près impossible actuellement de les préciser ; que les apotoxines diverses sont probablement des substances extrêmement semblables, sinon identiques; qu'elles se détruisent rapidement, sans pouvoir s'accumuler dans le sang. Il identifia, dans la suite, les apotoxines avec les anaphylatoxines de Friedberger.

*
* *

C'est au commencement de 1910 (2) que la notion de l'anaphylatoxine fit son apparition en microbiologie. Fait curieux, la théorie de Friedberger eut d'emblée la fortune, rare en science, de rallier la presque totalité des bactériologistes.

Pour Friedberger, la sensibilisine n'était autre que l'anticorps précipitant, ou la précipitine. Lors de la seconde injection, cet anticorps se combine avec l'antigène et donne naissance à un précipité. Ce n'est pas cependant ce précipité, à lui seul qui, d'après lui, provoque les accidents anaphylactiques. Ces derniers sont provoqués, d'après ce savant,

(1) Ch. Richet, *L'anaphylaxie*, p. 236.
(2) *Zeitschr. f. Immunitaetsf., I. Origin.*, t. IV, p. 636.

par une substance nouvelle qui se forme aux dépens du précipité et de l'alexine du sang circulant, associés. C'est à cette substance nouvelle que Friedberger donna le nom d'*anaphylatoxine*.

Deux de ces particularités nous parurent, dès le début, assez troublantes pour mettre notre attention en éveil. La première est que l'anaphylatoxine injectée dans le cerveau ne produit pas d'effet toxique. La seconde est que l'anaphylatoxine apparaît quelle que soit la nature du précipité, ce dernier fût-il même porté à l'ébullition.

Or, la voie cérébrale, comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, est une voie de prédilection en matière d'anaphylaxie. Si l'anaphylatoxine était réellement ce qu'en pensent Friedberger et ses adeptes, c'est-à-dire si elle était le poison anaphylactique spécifique, l'injection intracérébrale n'eût-elle pas été, sinon meurtrière, au moins capable de provoquer des symptômes graves? Or, ce n'est jamais le cas.

Pour ce qui est du mode de préparation de l'anaphylatoxine, on sait aujourd'hui que l'on peut s'écarter notablement du schéma primitif, décrit par Friedberger, et obtenir quand même une substance active.

*
* *

Bordet (1) a obtenu une sorte d'anaphylatoxine en faisant agir *in vitro* l'alexine de cobaye sur un caillot de gélose molle (0 gr. 5 de gélose pour 100 centimètres cubes d'eau physiologique). Il est d'avis que cette substance toxique intervient également *in vivo* (2).

Il suffit d'injecter dans la veine jugulaire du cobaye un peu de gélose, (0,5 à 1 centimètre cube de gélose en suspension à 0,25 0/0), pour provoquer la mort avec les mêmes symptômes que l'on observe lors de l'injection de l'anaphylatoxine gélosée, préparée *in vitro*.

Une première injection, à dose inframortelle, développe une immunité vis-à-vis d'une seconde injection plus forte, faite quelque temps après ou le lendemain. Il s'agit là, d'après Bordet, d'une véritable antianaphylaxie s'adressant à la cause immédiate du choc.

Cet état de résistance accrue se reflète dans les propriétés du sérum. Le sérum du cobaye qui a supporté deux injections intraveineuses de gélose ne possède plus, comme le sérum normal, la propriété de fournir l'anaphylatoxine *in vitro* par addition de gélose. Sans doute, fait remarquer Bordet, l'inaptitude du sérum des animaux injectés de gélose à fournir le poison tient-elle à la présence d'une substance antagoniste qui s'oppose aux accidents : ces animaux sont, en effet, moins sensibles à l'anaphylatoxine toute préparée, obtenue *in vitro* par mélange de gélose et de sérum frais.

En étudiant l'anaphylatoxine gélosée de près, notre collaborateur

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 225.
(2) *Bull. Acad. Royale Méd. Belgique*, 31 mars 1919.

Tchernoroutzky (1) a vu qu'elle était identique à celle que nous avions obtenue autrefois en versant simplement du sérum frais de cobaye dans des tubes de gélose, non ensemencés, et que nous désignâmes sous le nom de *peptotoxine*.

La théorie des anaphylatoxines de Friedberger repose, comme on le sait, sur la réaction de précipitine. Or, Kraus et d'autres, après lui, ont vu que le parallélisme entre le pouvoir précipitant et anaphylactisant fait souvent défaut. Le cobaye, qui se laisse si facilement sensibiliser, est un médiocre producteur de précipitine. Le lapin qui renferme, après une préparation convenable, un anticorps anaphylactique puissant, ne possède pas nécessairement une précipitine. La chèvre, qui fabrique facilement des précipitines, a un sérum dépourvu du pouvoir de créer l'anaphylaxie passive, etc.

Ajoutons, d'ailleurs, que Doerr, qui fut d'abord un partisan ardent de la théorie des anaphylatoxines, se vit dans la suite contraint de l'abandonner.

*
* *

Ces temps derniers on a vu paraître plusieurs publications importantes. Au premier rang se placent, après les recherches de Novy et Kruif (2), celles de Bordet (3). La question des anaphylatoxines est aujourd'hui plus d'actualité que jamais. L'autorité qui s'attache au nom de ces auteurs fait craindre que la confusion créée par les anaphylatoxines ne se prolonge outre mesure.

Comme Ch. Richet, Bordet pense que le choc anaphylactique est dû à la mise en liberté d'un poison. Ce poison est l'anaphylatoxine. C'est à elle que, dit-il, « se ramène le problème du choc anaphylactique, c'est elle qui représente, sans nul doute, la cause immédiate des accidents ».

Cette conception de l'anaphylaxie qui est aussi celle de Novy et de Kruif et de beaucoup d'autres savants, répond-elle aux faits ? Nous ne le croyons pas. Les accidents anaphylactiques n'ont pour substratum aucun poison spécial, à notre avis : ils sont le fait d'une sorte de choc provoqué par la rencontre brutale de sensibiligène et de sensibilisine. Quant aux anaphylatoxines, faciles à préparer *in vitro*, au moyen des produits variés, nous croyons qu'elles n'interviennent pas dans la production du choc en question ; que les troubles, occasionnés par l'anaphylatoxine, n'ont avec ceux de l'anaphylaxie qu'une ressemblance toute apparente.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 1213.
(2) *Journ. of infect. diseases*, t. XX, 1917.
(3) *Bull. Acad. médec. Belgique*, t. XXIX, 1919, p. 635 ; voir *Bulletin Institut Pasteur*, t. XVIII, 15 janv. 1920, p. 43.

*
* *

Ce qui donne à l'anaphylaxie son cachet spécifique et permet de la différencier des phénomènes qui la simulent, c'est l'antianaphylaxie. C'est la vaccination par des doses subintrantes et l'état d'insensibilité qui s'ensuit, qui est la pierre de touche la plus importante, à notre avis, du processus qui nous occupe.

Si l'on admet qu'il existe un poison anaphylactique — que ce soit l'anaphylatoxine ou toute autre substance — il faut que ce poison soit susceptible de vacciner rapidement le cobaye et de lui conférer une immunité solide à toute épreuve.

Nous avons montré précédemment que, par le procédé des injections subintrantes, on parvient à vacciner l'animal contre une dose quasi-illimitée d'antigène en l'espace de peu de temps. En est-il de même pour le poison anaphylactique préparé *in vitro* ?

Pour montrer que l'anaphylatoxine est la cause immédiate du choc anaphylactique, Bordet entreprit de vacciner ses animaux, en vue de l'antianaphylaxie. A des cobayes neufs il injecta, dans les veines, une dose inframortelle (0,5 centimètre cube) de gélose (0,25 0/0). Dans la pensée de l'auteur, il dut en résulter la formation d'anaphylatoxine *in vivo*. Le lendemain ou quelques heures après, Bordet réinjecta, en effet, toujours dans les veines, au même cobaye une dose mortelle (1 centimètre cube) de gélose. Le cobaye survécut. Il acquit donc l'immunité contre l'anaphylatoxine, ce qui voulait dire, dans l'esprit de Bordet, que le cobaye passa à l'état d'antianaphylaxie.

En réalité, le cobaye en question ne fut pas vacciné contre l'anaphylatoxine ; il le fut encore moins contre l'anaphylaxie. Expliquons-nous.

D'abord, l'immunité que Bordet obtient contre l'anaphylatoxine n'offre pas la solidité qui est propre à une véritable immunité antianaphylactique. Le cobaye ayant reçu de la gélose saurait-il supporter une série de doses rapidement croissantes de poison, comme c'est le cas dans l'anaphylaxie vraie? L'expérience prouve qu'il n'est pas même capable de résister à la dose d'anaphylatoxine, à peine supérieure à une dose mortelle. Cette immunité dont jouit le cobaye traité par la gélose est, à notre avis, de l'ordre de celle dont bénéficie l'animal à péritoine préparé vis-à-vis d'une dose mortelle de microbes ou d'endotoxine microbienne (1), ou d'un poison minéral, tel que le trisulfure d'arsenic (2).

Quant à croire que le cobaye, vacciné contre la gélose, ait acquis une immunité antianaphylactique, rien ne nous y autorise. Prenons, en effet, au lieu d'un animal neuf, un cobaye sensibilisé vis-à-vis du sérum de cheval. Après avoir injecté à ce cobaye de la gélose dans les veines en deux temps, comme le recommande Bordet, éprouvons-le avec une

(1) *Annales Institut Pasteur*, t. XIX, 1905, p. 478.
(2) *Annales Institut Pasteur*, t. XIII, 1899, p. 49.

dose minima mortelle de sérum. Aussitôt verrons-nous éclater le choc anaphylactique typique : le cobaye n'était donc pas vacciné.

Intervertissons maintenant les modes de vaccination. Prenons un cobaye sensibilisé vis-à-vis du sérum de cheval; soumettons-le rapidement à une série de vaccinations subintrantes, de façon à le rendre réfractaire à l'injection de 1 centimètre cube de sérum, ce qui est une dose, au moins, 20 fois supérieure à la mortelle. Cela fait, injectons-lui une dose minima mortelle (1 centimètre cube) de gélose (0,25 0/0). L'effet ne se fera pas attendre : au bout de deux ou trois minutes, l'animal, quoique solidement antianaphylactisé, sera pris des troubles graves, identiques à ceux que l'on observe chez le cobaye neuf auquel on injecte de l'anaphylatoxine pour la première fois.

Bref, la vaccination contre l'anaphylatoxine ne comporte pas d'antianaphylaxie. Inversement, l'état antianaphylactique ne garantit pas contre les accidents que provoque l'anaphylatoxine.

*
* *

Il nous reste à examiner les rapports qui existent entre l'antianaphylaxie et l'antianaphylatoxine.

D'après nos expériences, déjà relatées, la vaccination contre le choc anaphylactique repose sur la neutralisation lente de la sensibilisine, due à l'apport des doses fractionnées d'antigène. A partir du moment où la totalité ou la presque totalité de la sensibilisine se trouve neutralisée, l'animal n'a plus à redouter le choc : il est désensibilisé. Dorénavant il se comporte comme un animal normal et, comme tel, il va pouvoir affronter l'injection de n'importe quelle quantité d'antigène. En d'autres termes, le sérum d'un animal antianaphylactisé ne renferme pas d'anticorps, pas plus que n'en renferme le sérum d'un animal neuf.

Bordet pense, au contraire, que l'état antianaphylactique est subordonné à l'apparition « d'une substance antagoniste », sorte d'anticorps spécifique qu'est l'antianaphylatoxine. Voici l'expérience qui, d'après ce savant, justifie sa manière de voir.

Un cobaye neuf est vacciné avec de la gélose, soit avec de l'anaphylatoxine *in statu nascendi*. Quelques heures après la dernière injection, on le saigne, ainsi qu'un animal non vacciné. Les deux sérums sont respectivement mélangés à de la suspension de gélose (0,25 0/0), en vue de la préparation de l'anaphylatoxine *in vitro*. Après un séjour de deux heures à l'étuve et après centrifugation, les liquides surnageants sont injectés (5 centimètres cubes) dans la jugulaire de deux cobayes neufs. L'expérience montre que le liquide, préparé avec le sérum du cobaye non vacciné, est toxique, ce qui est dans la règle; en revanche, le liquide, obtenu avec le sérum du cobaye vacciné, est dépourvu de toute toxicité.

Telle est l'expérience. Voici l'interprétation qui, d'après Bordet, est la plus vraisemblable : le liquide préparé avec le sérum du cobaye vacciné n'est pas toxique, parce que l'anaphylatoxine, née au contact de la gélose

additionnée *in vitro* au sérum, y trouve une matière antagoniste, une antianaphylatoxine. C'est cette antianaphylatoxine qui s'oppose aux accidents, et qui, dans la pensée de Bordet, est équivalente à « une véritable antianaphylaxie s'adressant à la cause immédiate du choc ».

Sans contester l'apparition d'antianaphylatoxine, dans les conditions d'expérience indiquées, nous ne croyons pas possible d'assimiler l'antianaphylatoxine à l'antianaphylaxie. Car, si cette dernière est due à la présence dans le sérum d'une antianaphylatoxine, nous devons en trouver en abondance chez les cobayes qui sont vaccinés par le procédé des injections subintrantes. Que dit l'expérience ?

*
* *

Sensibilisons plusieurs cobayes vis-à-vis du sérum de cheval; cela fait, vaccinons-les de façon à leur faire supporter, dans les veines, la dose énorme de 1 centimètre cube de sérum. Ayant de la sorte créé un état antianaphylactique solide, saignons-les et portons leurs sérums, mélangés à de la gélose (0,25 0/0), pendant trois heures à 37°. Injectons ensuite les liquides surnageants dans les veines de cobayes neufs.

Les résultats de cette expérience ne varient jamais : à peine l'aiguille est-elle retirée du vaisseau que les accidents anaphylatoxiques commencent à se manifester.

Pour que nos cobayes réagissent de la sorte, il faut supposer que leurs sérums ne renferment pas trace de substance antagoniste. Or, avant d'être saignés, ils furent en état d'antianaphylaxie complète. Il faut donc conclure que l'antianaphylaxie n'est pas synonyme d'antianaphylatoxine.

Nous ne saurions nous rallier à Bordet quand il dit que « cet état de résistance accrue (c'est-à-dire l'état antianaphylactique) se reflète dans les propriétés du sérum ». Pour nous, l'état antianaphylactique, tout comme le choc anaphylactique lui-même, résulte de la combinaison de l'antigène avec de la sensibilisine. Quand cette combinaison est brusque, il y a choc; quand cette combinaison est lente, il y a antianaphylaxie. Ce n'est pas à l'apparition d'un anticorps nouveau dans le sérum qu'est dû l'état antianaphylactique ; c'est, au contraire, à la disparition de la sensibilisine, que, à notre avis, l'animal doit son état de résistance accrue.

Tout est, pensons-nous, dans la rapidité avec laquelle la sensibilisine disparaît, ou plutôt, avec laquelle elle est neutralisée par l'antigène. Ne pouvons-nous pas, en effet, créer, avec la même substance, à volonté, tantôt le choc mortel, tantôt l'état antianaphylactique ? Nous n'avons qu'à faire varier seulement la durée de la réaction. En voici un exemple à l'appui :

Deux cobayes sont sensibilisés vis-à-vis du blanc d'œuf (1/100e de centimètre cube sous la peau). Dès qu'ils sont dans l'état d'anaphylaxie, on les soumet à l'injection d'épreuve : à tous les deux on injecte, par la

voie laryngée (1), la même quantité de blanc d'œuf, mais inégalement concentré. Un des cobayes reçoit 1 centimètre cube de solution de blanc d'œuf à 1 o/o, l'autre reçoit 1/4 de centimètre cube de solution de blanc d'œuf à 1 p. 25. Le premier meurt au bout de trois minutes au milieu des symptômes anaphylactiques ; le second est à peine incommodé et il acquiert aussitôt l'immunité antianaphylactique.

En concentrant la solution de blanc d'œuf pour le second cobaye, nous n'avons fait que ralentir sa résorption par la muqueuse respiratoire et, en le faisant, nous avons empêché l'antigène de se combiner trop rapidement avec sa sensibilisine. Cela est si vrai que, lorsque chez un troisième cobaye, anaphylactisé dans les mêmes conditions que les deux précédents, nous faisons usage du blanc d'œuf pur, non dilué, et que nous lui en injectons par la trachée 1/2 centimètre cube, soit une dose au moins 50 fois supérieure à la mortelle, l'animal ne manifeste aucun symptôme anaphylactique.

Voici brièvement résumées les raisons principales, pour lesquelles nous ne saurions admettre que les anaphylatoxines interviennent dans le processus de l'anaphylaxie :

Ni le mode de préparation de l'anaphylatoxine, ni son mode d'action ne concordent avec ceux qui caractérisent le processus anaphylactique.

La vaccination contre la gélose, ou l'anaphylatoxine *in statu nascendi*, ne permet pas de dépasser la dose mortelle ; la vaccination, chez un animal anaphylactisé, est quasi-illimitée.

Le cobaye vacciné contre l'anaphylatoxine n'est pas vacciné contre le choc anaphylactique ; le cobaye vacciné contre le choc n'est pas immunisé contre l'anaphylatoxine.

Le sérum de l'animal vacciné contre l'anaphylatoxine renferme une substance antagoniste qui neutralise cette dernière ; le sérum de l'animal vacciné contre le choc anaphylactique ne renferme pas d'anticorps.

Les phénomènes touchant à l'anaphylatoxine ne rentrent pas dans le cadre de l'anaphylaxie ; le choc anaphylactique et l'état antianaphylactique sont tributaires de la même réaction ; seule la rapidité de cette dernière fait apparaître tantôt l'un, tantôt l'autre.

*
* *

Aug. Lumière (2) attribue le choc anaphylactique à une floculation se produisant dans les humeurs de l'organisme. Les éléments floculés n'agissent pas, d'après lui, en provoquant des embolies capillaires, comme on eût pu le supposer. Leur mode d'action est tout autre : en arrivant aux centres nerveux, en excitant ces derniers, ils déterminent une vaso-dilatation avec tout le cortège des troubles qui en résulte. Pour peu que l'on

(1) *Annal. Institut Pasteur*, t. XXXIV, p. 51.
(2) *Rôle des colloïdes chez les êtres vivants*, Masson, 1921.

arrive à contrebalancer l'effet de cette vaso-dilatation — en introduisant, par exemple, dans les vaisseaux assez de liquide non toxique — on fait disparaître tous les accidents.

Dans une publication plus récente (1), Lumière maintient sa façon de voir. Ce sont les floculats, si communs dans les milieux humoraux et cellulaires, qui excitent les terminaisons nerveuses de l'endothélium capillaire des centres. Le réflexe, qui s'ensuit, provoque une dilatation brusque des viscères; de là congestion, hypotension, leucopénie, syncope, si caractéristiques pour le choc anaphylactique.

Lorsque les floculats sont moins abondants et que l'irritation des centres s'effectue d'une façon progressive — c'est le cas des « injections subintrantes » — l'endothélium vasculaire s'accoutume à l'excitation. Il en résulte cet état que nous désignâmes sous le nom de « désensibilisation ». Pour désensibiliser, il faut, d'après Lumière, soit éviter la formation de précipités floculés, soit arriver à dissoudre les floculats, soit empêcher ou atténuer l'action brusque de ces derniers sur l'endothélium vasculaire.

*
* *

Bordet (2), qui demeure partisan de la théorie humorale, c'est-à-dire des anaphylatoxines, ne pense pas que la toxicité de ces dernières soit due à la floculation. L'action de la floculation est comparée, par Lumière et Couturier, à celle produite par de fins précipités lors de leur pénétration dans les veines. D'après Bordet, ce n'est pas la présence de particules qui rend les anaphylatoxines dangereuses, mais c'est d'avoir été en contact avec du sérum frais. En effet, ajoute-t-il, lorsque, après avoir ajouté au sérum de la gélose, on fait barboter l'acide carbonique dans le liquide décanté, il se forme un trouble abondant ; cependant ce trouble n'est pas toxique. C'est le liquide, qui le surmonte après sédimentation, qui est, malgré sa limpidité, toxique pour le cobaye.

De l'avis de Bordet, dans la formation des anaphylatoxines et, partant, dans la production du choc, l'alexine du sérum joue un rôle important. Ou l'alexine se combine avec des traces de gélose ou bien elle se fixe sur le complexe antigène-anticorps. En agissant sur certains éléments cellulaires, ce complexe commande, d'après Bordet, les variations du calibre de petits vaisseaux.

Telle n'est pas l'opinion de Lumière. Si, dans l'expérience de Bordet, le sérum ayant été en contact avec de la gélose avait conservé sa toxicité après centrifugation, cela ne prouve qu'une chose, d'après le savant lyonnais, c'est que le liquide n'avait pas été suffisamment centrifugé. Soumis à une centrifugation puissante, ce liquide est tout à fait inoffensif ; aussi Lumière en conclut-il que les anaphylatoxines n'existent pas.

(1) *Problème de l'anaphylaxie*, Doin, 1924.
(2) *C. R. Acad. Sciences*, t. CLXXVIII, 28 juillet 1924, p. 243.

Rappelons à ce sujet une expérience de Boquet (1), faite chez le cheval. Ayant injecté dans la veine jugulaire de cet animal une émulsion de gélose, cet auteur a pu analyser, avec beaucoup de minutie, les symptômes qui s'ensuivent. Après une période d'incubation fixe, il y eut d'abord des troubles respiratoires. Par la précocité de leur apparition, leur intensité, leur aggravation progressive, la turgescence des veines superficielles, les troubles nerveux, le retour rapide à l'état normal, Boquet fut amené à conclure que ces troubles étaient produits par un obstacle mécanique à la circulation du sang. De nouvelles injections de gélose ont toujours donné naissance aux troubles identiques.

*
* *

En exposant les principales théories de l'anaphylaxie, actuellement en cours, nous avons eu surtout en vue d'assembler toutes les pièces du procès pour permettre au lecteur de se former une opinion sur le sujet.

Avant de passer à l'exposé de notre conception de l'anaphylaxie, laquelle avait, d'ailleurs, été déjà ébauchée dans les chapitres précédents, qu'il nous soit permis de faire une remarque d'ordre général au sujet des troubles provoqués par les anaphylatoxines, les substances floculées de Lumière, la gélose de Bordet, etc.

C'est la similitude de ces troubles avec ceux observés au cours de l'anaphylaxie vraie, similitude réellement troublante au premier abord, qui est à notre avis, la cause principale de la confusion. Le cobaye, appelé à périr en quelques minutes d'une injection intraveineuse, ne saurait faire varier les symptômes au milieu desquels il trouve sa mort : le tableau clinique est toujours sensiblement le même. C'est moins la nature de la substance injectée qui commande aux symptômes agoniques, que la rapidité avec laquelle ils se succèdent.

Il n'y a donc pas lieu de s'étonner qu'en marge de vrais troubles anaphylactiques, on assiste à d'autres qui les simulent et qui ne relèvent pas de la même cause.

Prenons, pour fixer les idées, les anaphylatoxines qui, de tous les poisons dits anaphylactiques, sont les mieux étudiés. Comme nous l'avons montré, leur mode de production ne rappelle en rien les conditions qui président à la production du choc anaphylactique. Le phénomène de l'anti-anaphylaxie, qui est l'attribut spécifique de tout phénomène anaphylactique, ne s'applique pas aux anaphylatoxines. Les cobayes, sensibilisés vis-à-vis du blanc d'œuf, par exemple, puis vaccinés par le procédé des petites doses, sont aussi sensibles à l'injection de l'anaphylatoxine préparée avec du blanc d'œuf, que les cobayes témoins, non vaccinés (2).

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, 8 nov. 1919, p. 1127.
(2) Soukienikowa. *Zeitschr. f. Immunitaetsf., I., Origin*, t. XVII, p. 304, 1913.

De plus, les anaphylatoxines ne sont meurtrières qu'en injection intraveineuse.

Avec nos collaborateurs, Strœbel et Jupille, nous avons observé que cette action meurtrière des anaphylatoxines est complètement annihilée par une injection préalable de peptone; le fait a été constaté pour l'anaphylatoxine sérique comme pour l'anaphylatoxine typhique (1).

Ne faudrait-il pas conclure de tous ces faits que les anaphylatoxines de Friedberger, tout comme les autres poisons incriminés, dits anaphylactiques, ont un mode d'action tout différent? Les troubles auxquels elles donnent lieu, et qui aboutissent en peu de temps à la mort par asphyxie, ne relèvent-ils pas plutôt des phénomènes d'embolie que de l'anaphylaxie vraie?

*
* *

Dans la plupart des théories que nous venons de passer en revue, il est admis que le choc anaphylactique est dû à un poison spécial.

Pour nous, le poison anaphylactique n'existe pas.

Jusqu'à preuve du contraire, nous nous en tenons à la première conception, purement physique, que nous avons formulée tout au début de nos études sur l'anaphylaxie, à l'époque où il n'existait encore aucune théorie.

Pour ne rien préjuger de la nature de l'antigène anaphylactique, ni de son anticorps, si toutefois ce dernier existe, nous avons appelé le premier sensibiligène et le second sensibilisine.

Que se passe-t-il lors de l'injection d'épreuve? L'antigène nouvellement arrivé rencontre la sensibilisine déjà préformée. Leur affinité a pour effet de provoquer une réaction intense. Soit que cette réaction rompe l'équilibre de certaines cellules nerveuses, au niveau desquelles a lieu la combinaison, soit que celle-ci s'accompagne de dégagement ou d'absorption d'énergie calorique ou autre, nous assistons à une série de phénomènes, toujours les mêmes, qui constituent le choc anaphylactique.

En créant ce terme de choc, notre intention était d'exclure précisément toute idée d'intoxication. Notre but était de souligner qu'il s'agit simplement d'une commotion, sans production d'une nouvelle substance chimique.

Ce qui domine, pour nous, l'anaphylaxie et l'antianaphylaxie, ce n'est pas le poison, mais c'est la *rapidité* avec laquelle s'effectue la rencontre du sensibiligène et de la sensibilisine, d'une part, et le lieu de cette rencontre, probablement, le système nerveux, d'autre part. C'est pourquoi l'épreuve par la voie sanguine ou cérébrale est la plus sévère de toutes; c'est pourquoi l'épreuve par la voie péritonéale l'est beaucoup moins, et que celle par la voie sous-cutanée, qui comporte une résorption d'antigène extrêmement lente, est la moins propice au déclenchement du choc anaphylactique.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXVII, p. 185, 1913.

Ces différences de toxicité nous ont particulièrement frappé au cours des recherches sur le blanc d'œuf. Quand on pense que l'injection de 1/400 de centimètre cube de blanc d'œuf dans les veines suffit pour foudroyer en quelques instants le cobaye sensibilisé, alors que la dose de 5 centimètres cubes de blanc d'œuf, c'est-à-dire une dose deux mille fois plus forte, injectée dans le péritoine, ne fait rien, comment peut-on prétendre qu'il existe un poison anaphylactique? Si le poison existe, que devient-il? Où passe-t-il?

Il a été dit que le poison se détruit aussitôt formé. Mais s'il se détruit avant même d'exercer son action toxique, est-ce utile de tenir compte d'un tel poison fantôme ?

Cependant, les produits toxiques, incriminés par les auteurs, ne paraissent pas du tout fragiles, surtout pour disparaître assez rapidement pour que l'animal ne s'en aperçoive pas.

De même, pour expliquer l'antianaphylaxie, on n'a nul besoin de supposer la préexistence d'un poison.

Dans le cas de l'antianaphylaxie, c'est la rapidité de la réaction qui suffit pour tout expliquer. Quand, pour obtenir l'immunité antianaphylactique, nous mettons en œuvre le procédé des injections subintrantes, nous ne faisons que provoquer une série de petits chocs anaphylactiques successifs : par suite du ralentissement et du fractionnement de la réaction, le grand choc se trouve amorti.

Qu'il s'agisse du choc anaphylactique, qui tue en quelques minutes, ou de la vaccination antianaphylactique qui ne se traduit par aucun trouble apparent, le mécanisme est invariablement le même.

L'immunité antianaphylactique repose sur la neutralisation lente de la sensibilisine par l'antigène, c'est-à-dire sur la *désensibilisation* progressive de l'animal. Le choc anaphylactique repose également sur la désensibilisation; seulement, au lieu d'être lente, elle est rapide. Toute la différence est dans la durée de la réaction.

Représentons-nous un ballon d'acide sulfurique auquel on a à ajouter de l'eau. Si l'on verse la totalité de l'eau d'un seul coup, il se produit une décharge explosive, une sorte de choc dû au dégagement rapide de la chaleur d'hydratation.

Si, au contraire, on verse l'eau par petites portions progressivement croissantes, on arrive, au prix d'une série de chocs insignifiants, à « désensibiliser » la réaction; on peut ajouter ensuite toute l'eau voulue : aucun accident n'est plus à craindre.

TABLE DES MATIÈRES

DU TOME VII

SANG. PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES ET MORPHOLOGIE

Par J. JOLLY

Pages

Caractères physiques 2
Propriétés chimiques 7
Examen microscopique du sang 8

Les hématies 8
Les leucocytes 31

Caractères morphologiques des leucocytes 31
Propriétés physiologiques des leucocytes. 35

Les globulins 52
Granulations ultra-microscopiques du plasma sanguin. Hémoconies 53
Origine du sang dans la série animale 54
Formation des éléments du sang chez l'embryon. Hématopoièse 54
Rénovation sanguine 58

HÉMOGLOBINE ET SES DÉRIVÉS

Par René FABRE

Hémoglobine, oxyhémoglobine, méthémoglobine, hématine, hémochromogène, hématoporphyrine, hématoïdine 59

LES ALBUMINOIDES RESPIRATOIRES DES INVERTÉBRÉS

Par L. CUÉNOT

Hémoglobines, chlorocruorines, hémérythrines, hémocyanines . . 75

PLAQUETTES SANGUINES

Par Ph. PAGNIEZ

Pages

Aspect morphologique. Nombre 82
Relations des plaquettes avec les globules rouges et les leucocytes. Origine des plaquettes 85
Propriétés des plaquettes. Leurs rôles 86

I. — Coagulation. Rétraction du caillot. Hémostase spontanée 86
II. — Agglutination des plaquettes. Leur rôle dans l'immunité. 88

Action des extraits de plaquettes sur la tension sanguine et la vaso-motricité . 90
Physiologie pathologique des plaquettes 91

LA MOELLE OSSEUSE

Par G. H. ROGER

Histo-physiologie de la moelle osseuse 95
Constitution chimique de la moelle osseuse 99
Rôle ostéogène de la moelle osseuse 100
Formation des leucocytes 103
Formation des globules rouges 105
Formation des plaquettes 106
Rôle de la moelle osseuse dans la coagulation du sang 107
Reviviscence de la moelle osseuse 107

COAGULATION DU SANG

Par M. DOYON

Généralités 111
Complexité et incertitudes du problème 113
Mesure de la coagulabilité 115
Procédés pour obtenir le plasma 127
Agents coagulants du sérum et des tissus 132
Fibrinogène du plasma et fibrine 136
Substances anticoagulantes des tissus 144
Sécrétion anticoagulante interne 154

NOTE SUR LA COAGULATION DU SANG CHEZ LES INVERTÉBRÉS, *par L. Cuénot* . . . 165

HÉMORRAGIES

Par Henri DELAUNAY

I. — *Hémorragies bien compensées* 168

Données générales 168
Les réactions de compensation. 170

Pages
II. — *Hémorragies compensatrices* 173
III. — *Hémorragies graves* 174

Données expérimentales sur la perte limite de sang 174
La perte globulaire et la perte de plasma. Leur importance respective comme facteur critique des hémorragies 177
Le remplacement du sang perdu 180
Les signes de gravité des hémorragies 183
Les troubles de la nutrition et les modifications physico-chimiques du sang dans les hémorragies 186
La crise cardio-vasculaire 189
La crise respiratoire, la surventilation pulmonaire 192
Les processus de réparation 194

IV. — *Hémorragies mortelles* 198

Les hémorragies non compensées. 198
La mort par hémorragie 201

LA TRANSFUSION DU SANG

Par P. EMILE-WEIL

Bases biologiques de la transfusion 205
Expérimentation sur la transfusion 206
Technique de la transfusion. 211
Accidents de la transfusion 211
Moyens d'éviter les accidents 214
Modes d'action de la transfusion 217
Indications de la transfusion 218

SYSTÈME LACUNAIRE

Par Ch. ACHARD

PHYSIOLOGIE NORMALE DU SYSTÈME LACUNAIRE. 226

I. — *Résumé d'anatomie et de physiologie comparées* 226
II. — *Morphologie et physiologie générale du système lacunaire chez l'homme.* 228

Les diverses parties du système lacunaire 228
Formation des liquides lacunaires 230
Rôle physiologique des liquides lacunaires 237

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DU SYSTÈME LACUNAIRE 247

Altérations inflammatoires. 247
Hydropisies 252

Moyens d'appréciation 252
Pathogénie de l'hydropisie. 254

Pages

Eléments essentiels de l'hydropisie 254

Altérations des parois perméables 254
Troubles de l'hydraulique circulatoire 256
Troubles de la composition du plasma sanguin 256

Mode d'action des troubles hydropigènes. 257

Troubles circulatoires 257
Troubles excrétoires 257
Altérations des humeurs et des tissus 260
Excès d'apports exogènes hydrochlorurés 264
Résumé pathogénique. Théorie mécanique de l'hydropisie 267
Thérapeutique pathogénique 270
Troubles provoqués par la pléthore lacunaire 273

III. — *Déshydratation* 276

LA LYMPHE

Par Léon BINET et L. JUSTIN-BESANÇON

Moyens permettant d'obtenir de la lymphe 282
Quantité de lymphe 285
Constitution de la lymphe 287

Eléments figurés. 287
Le plasma et le sérum lymphatique 288

Propriétés physiques. 288
Propriétés chimiques de la lymphe 290

Lymphogénèse 293

I. — *Facteurs circulatoires* 293

Rôle de la pression artérielle 294
Rôle de la pression veineuse 294
Rôle des capillaires 296
Influence de la saignée et de l'anémie 297

II. — *Facteurs musculaires et glandulaires* 297

Influence des mouvements. 297
Rôle du travail des glandes 298

III. — *Les lymphagogues.* 300

Action des lymphagogues de la deuxième classe de R. Heidenhain . . 301
Action des lymphagogues de la première classe 303

LE GANGLION LYMPHATIQUE

Par Ernest SCHULMANN

Considérations générales sur le ganglion lymphatique 307
Histophysiologie du ganglion 311

Pages
L'extrait ganglionnaire : la lymphogangline. Le ganglion a-t-il une fonction endocrinienne ? 316
Etude de quelques actions expérimentales sur le ganglion 318
Réactions du système ganglionnaire vis-à-vis des microbes 321
Physio-pathologie des affections ganglionnaires 327

IMMUNITÉ, ANTIGÈNES, ANTICORPS

Par Jules BORDET

I. — Notions fondamentales. 329

L'infection 331
L'immunité naturelle 336
L'immunité acquise 341

L'immunité active 341
L'immunité passive 345
Immunisation mixte. 346
Caractères comparés des diverses immunités 347
Obstacles à l'immunisation. Immunité partielle 348
Protéinothérapie 351

Caractères de l'immunité totale 352
Signification générale des phénomènes d'immunité 355

II. — L'immunité cellulaire 357

Le système phagocytaire 359
La phagocytose 360
Valeur de l'intervention phagocytaire 362
Défense des microbes ; issue du conflit 363
Facteurs adjuvants de la phagocytose 364

III. — L'immunité humorale 365

Les propriétés des immunsérums 368

Les antitoxines 368
Agglutinines 371
Précipitines 372
Bactériolysines 374
Hémolysines 376
Notions complémentaires sur l'alexine 381
Pouvoir antialexique, anti-anticorps. 384
Sérums cytotoxiques. 385
Pouvoir opsonique 386
Conglutination et auxilysines 386

Principes actifs des sérums normaux 387
L'antigène 393
L'anticorps 397
La spécificité 402

Le point de vue physiologique 403
Le point de vue chimique 404
Le point de vue biologique. 407

L'anaphylaxie 409

IV. — L'immunité dans diverses maladies 415

ANAPHYLAXIE

Par A. BESREDKA

Pages
Introduction 425
Premiers travaux sur l'anaphylaxie 428
Sensibilisation. 435
Choc anaphylactique 445
Moyens d'empêcher le choc 454
Vaccination antianaphylactique 463
Applications pratiques 482
Théories de l'anaphylaxie 485

SORTI DES PRESSES DE
L'IMPRIMERIE BARNÉOUD
— A LAVAL —

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

Les prix portés à ce catalogue en francs (français) sont seuls valables sans majoration en France et à l'Étranger à partir du 22 Janvier 1927.

Georges GUILLAIN
Professeur de clinique
des maladies du systeme nerveux
à la Faculté de Médecine de Paris.

Ivan BERTRAND
Chef du laboratoire d'anatomie pathologique
de la clinique des maladies
du système nerveux
à la Faculte de Medecine de Paris.

Anatomie Topographique du système nerveux central

(1926). Un volume grand in-8° de 322 pages avec 60 planches originales. Broché . . . . . 80 fr.
Relié toile. . . . . 95 fr.

Ce Traité d'Anatomie topographique du système nerveux central de l'homme a été écrit pour les étudiants poursuivant des études anatomiques, pour les médecins non spécialisés qui désirent repérer avec exactitude les lésions du système nerveux dans leurs autopsies et pour les neurologistes qui travaillent dans les laboratoires. On y trouvera une description méthodique de toutes les coupes macroscopiques et microscopiques du système nerveux normal. Dans chaque coupe ont été indiqués des repères pour topographier les lésions éventuelles. Ainsi est rendue facile la compréhension de la structure en apparence si complexe du cortex, des noyaux gris centraux, de la région hypothalamique, du pédoncule, de la protubérance, du bulbe, du cervelet, de la moelle.

Bien que cet ouvrage ait un caractère essentiellement pratique, on y trouvera mentionnés les travaux anatomiques les plus récents poursuivis en France et à l'étranger sur la cytoarchitectonie et la myéloarchitectonie de l'écorce cérébrale, du cervelet, de la moelle. Cet ouvrage très clair, avec une importante iconographie originale, est appelé à rendre les plus grands services aux anatomistes et aux cliniciens.

CH. FOIX
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

J. NICOLESCO
Assistant d'Histologie à la Faculté de Médecine de Bucarest.

ANATOMIE CÉRÉBRALE

Les Noyaux gris centraux

et la région mésencéphalo-sous-optique

suivie d'un appendice sur l'Anatomie pathologique de la maladie de Parkinson

(1926). 582 pages, 356 fig., 4 planches en coul., broché. **135** fr.
Relié toile. **165** fr.

Dans une première partie, les auteurs rappellent les notions anatomiques élémentaires nécessaires. Ils terminent par un index alphabétique avec définition des centres et faisceaux de la région, suivi d'un rapide résumé d'embryologie générale. La deuxième partie, topographie, comporte une étude sur coupes sériées dans les trois plans vertico-frontal, horizontal et sagittal, d'abord des formations blanches colorées par les méthodes myéliniques, ensuite des formations grises colorées par la méthode de Nissl.

L'ouvrage se termine par la 3e partie *structurale*, la plus importante, comportant l'étude des différents noyaux de la région étudiée et par un important mémoire relatif aux lésions anatomiques de la maladie de Parkinson.

P. GILIS
Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Anatomie Élémentaire des Centres Nerveux

et du Sympathique chez l'homme

(1927). 232 pages, 35 dessins et 1 planche . . . . . **20** fr.

L'intérêt de cette anatomie est d'être réduite au grandes lignes définitivement établies entre lesquelles les notions acquises dans l'avenir pourront trouver leur place naturelle.

L'auteur donne une vue d'ensemble sur le système nerveux tout entier, mettant nettement en évidence son unité. Il rappelle, dans une première partie, les notions classiques sur la structure du système nerveux de *la vie de relation*. Dans la seconde partie consacrée au *sympathique*, il montre que celui-ci est superposable au premier, avec une portion centrale cérébrospinale et une portion périphérique, avec un appareil afférent sensitif et un appareil afférent moteur et sécrétoire.

J. DEJERINE
Professeur de Clinique des maladies du système nerveux
à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de la Salpêtrière, membre de l'Académie de Médecine.

Sémiologie des affections du système nerveux

(1926) 2e tirage conforme à l'édition de 1914. Un volume de 1220 pages, avec 564 figures en noir et en couleurs et 3 planches hors texte, relié toile. . . . . **190** fr.

Ce livre, dont nous publions un nouveau tirage, était épuisé depuis plusieurs années. Il était universellement demandé et devenu introuvable et les nouvelles générations d'étudiants ou de Spécialistes se disputaient les quelques rares exemplaires rencontrés d'occasion chez les Libraires. La valeur d'un tel livre ne se prescrit point en quelques années, mais conserve longtemps tout son prix.

Avant d'entreprendre ce nouveau tirage, les éditeurs ont d'ailleurs reçu l'assurance des meilleurs Élèves du professeur Dejerine, devenus des Maîtres à leur tour, que la *Sémiologie des Affections du Système Nerveux* du Professeur Dejerine était encore aujourd'hui pour les Neurologistes le guide le plus sûr, et que cette irremplaçable œuvre de science et d'art n'avait effectivement point été remplacée.

Œuvre maîtresse de la Neurologie Française. Les éditeurs ont pensé qu'un tel ouvrage pouvait se publier comme un « classique » sous la forme même où l'auteur l'avait conçu de son vivant.

Cette réédition intégrale est conforme à l'ouvrage original, sans adjonctions ni suppressions. Seule, la table alphabétique générale a été complétée pour faciliter les recherches.

L'auteur passe en revue les troubles de l'intelligence et du langage. Puis vient l'étude de la mobilité comprenant les hémiplégies, les paraplégies, les atrophies musculaires, les désordres de l'équilibre, les convulsions et les contractures. Un chapitre est consacré à la topographie des paralysies et des atrophies musculaires et à leurs localisations anatomiques, un autre à l'exposé des explorations électriques.

Les chapitres suivants traitent de la sensibilité, des réflexes, des manifestations viscérales, des altérations trophiques, des troubles sensoriels. L'ouvrage se termine par une étude sur le liquide céphalo-rachidien.

Professeur Pierre MARIE

Travaux et Mémoires

PREMIÈRE PARTIE

(1926). Un volume de 350 pages avec figures . . . . . **30** fr.

Le nom du Professeur Pierre Marie est attaché aux grandes questions de Neurologie. Il importait donc que ses travaux épars dans les nombreux journaux, les revues et les recueils divers, fussent reproduits et groupés; ils peuvent être consultés par tous les travailleurs.

Tous les Mémoires qui figurent dans ce volume ont été réimprimés dans leur intégrité avec leurs figures originales, sans qu'un seul mot ait été changé.

Dans ce premier volume, on trouvera groupés les travaux se rapportant aux questions suivantes :

L'Aphasie ; L'Acromégalie ; La Spondylose rhizomélique ; L'Ostéo-arthropathie hypertrophiante peneumique ; La Dysostose cléido-cranienne héréditaire ; L'Achondroplasie chez l'adulte.

A SÉZARY

Médecin de l'Hôpital Broca,
Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

La Syphilis nerveuse

Étiologie - Pathogénie - Prophylaxie - Traitement

ÉTUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

(1926). Un volume de 208 p. avec 2 planches hors texte. **26** fr.

L'auteur traite d'abord de l'étiologie et de la pathogénie de la syphilis nerveuse. Cette étude n'a pas seulement un intérêt théorique, car elle nous fournit des directives importantes pour la prophylaxie et la thérapeutique auxquelles il consacre ensuite plusieurs chapitres.

On trouvera aussi dans ce volume une étude clinique sur la syphilis nerveuse multiloculaire et sur les rapports de la sclérose en plaques avec l'infection tréponémique.

Les réactions biologiques du liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale y font l'objet d'un chapitre spécial.

Paul RAVAUT
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Syphilis — Paludisme Amibiase

NOTES DE THÉRAPEUTIQUE PRATIQUE

3e Édition refondue. Un volume de 284 pages . . . **22** fr.

Syphilis. — Inconvénients du traitement arsenical ; avantages de cures mixtes arsenico-mercurielles et arsenico-bismuthiques. — Thérapeutique par les sels de bismuth ; traitement de la syphilis par voie buccale, etc.

Paludisme. — Traitement par le quinine et les sels arsenicaux. — Importance de l'Iode dans la thérapeutique.

Amibiase.— Formes torpides, traitement prophylactique et préventif.

Ouvrage pratique totalement remanié, contenant des notions nouvelles et des schémas de thérapeutique sous forme de véritables ordonnances.

H. GRENET
Médecin de l'Hôpital Bretonneau.

R. LEVENT
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

L. PELLISSIER
Interne des Hôpitaux de Paris.

Les Syphilis Viscérales tardives

(1927). Un volume de 378 pages. . . . . **32** fr.

Travail clinique et critique. On y trouvera l'exposé des notions qui paraissent solidement acquises et la discussion des interprétations. Les auteurs mettent en évidence le rôle réel de la syphilis dans les affections viscérales chroniques, rôle tantôt capital et tantôt plus restreint que ne l'admettent certains auteurs.

Il ne s'agit pas ici d'un livre de spécialité, mais d'un livre de médecine générale envisagée sous un point de vue particulier. Il n'existait pas en France de travail de ce genre depuis les grands traités de Lanceraux et de Fournier.

F. d'HÉRELLE
Directeur du Service bactériologique.
Conseil international, sanitaire, maritime et quarantenaire d'Égypte.

Le Bactériophage
et son comportement

2e Édition (1926) entièrement refondue. Un volume de 552 pages avec 23 figures. . . . . **60 fr.**

PRENANT la physiologie comme guide, l'auteur a cherché à résoudre le problème de la nature du bactériophage. Le bactériophage possède-t-il ou ne possède-t-il pas le critère physiologique de la vie? Se basant sur des expériences, il donne la preuve que le bactériophage possède intégralement ce critère, qu'il est donc nécessairement vivant.

Quels sont, dans la nature, les comportements respectifs du bactériophage et des bactéries qu'il parasite? Quelles sont les modalités de la bactériophagie *in vivo?* Quelles sont les conséquences de la lutte qui se poursuit sans cesse au sein de tout être vivant entre les deux antagonistes? C'est l'objet de la troisième partie.

C. LEVADITI
de l'Institut Pasteur

L'Herpès et le Zona
Ectodermoses Neurotropes
ETUDE ÉTIOLOGIQUE ET PATHOGÉNIQUE

(1926). Un volume de 388 pages avec 87 figures. . . . **42 fr.**

DANS cette étude étiologique et pathogénique, on trouvera successivement traités : des généralités sur l'herpès et le zona. L'étude expérimentale de l'herpès. Le virus de l'herpès et ses propriétés. L'herpès expérimental et la réceptivité des espèces animales. L'histopathologie des lésions. Les voies de pénétration dans l'organisme, la répartition dans les tissus. Les modes de transmission, l'Immunité. Une étude expérimentale du zona, le mécanisme pathogénique de l'herpès et du zona; enfin, le problème de l'encéphalite épidémique dans ses rapports avec l'herpès, etc., etc.

Ch. ACHARD
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

Troubles des Échanges Nutritifs

PHYSIOLOGIE — PATHOLOGIE — THÉRAPEUTIQUE

(1926). Deux volumes, ensemble 1220 pages, 167 figures. **140** fr.

Ce volume groupe une « bibliothèque » de documents sur les innombrables recherches dont la nutrition normale et pathologique a fourni la matière. Il fixe l'état de nos connaissances au premier quart du xxe siècle sur cette partie de la médecine qui comprend tant de questions complexes, discutées et en perpétuelle évolution.

Dans les traités classiques, les descriptions pathologiques des troubles nutritifs ont encore pour base principale les symptômes dominants dont on s'applique à faire des maladies distinctes. Dans cet ouvrage, conformément à l'évolution de la médecine, c'est la physiologie qui sert de base à leur étude. Les désordres qui surviennent dans les actes élémentaires de la nutrition y sont envisagés non pour définir les maladies, mais pour guider l'interprétation pathogénique des phénomènes morbides observés en clinique.

M. JACOT

Glycogène Adrénaline et Insuline

(1926). Un volume de 212 pages avec figures. . . . . **35** fr.

I. *Le glycogène oxydase.*
Le glycogène, la glycogénie et la glycose, agents oxydants.
II. *Le mécanisme de la glucosurie adrénalinique.*
Influence de l'adrénaline sur le foie, théorie du métabolisme des hydrocarbones en liaison avec l'explication de la glycosurie adrénalinique.
III. *Les fonctions du glycogène, de l'adrénaline et de l'insuline.*
Le glycogène oxydase et agent de la motilité. — L'adrénaline amplificateur des oxydations, son rôle dans la motilité. — L'insuline « aide-enzyme » d'assimilation, « anti-enzyme » de désassimilation. — L'adrénaline « anti-enzyme » d'assimiliation, « aide enzyme de désassimilation. — Le glycogène élément de définition du règne animal.

F. LEJARS
Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien de l'hôpital de Saint-Antoine.
Membre de l'Académie de Médecine.

Exploration Clinique
et diagnostic chirurgical

DEUXIÈME ÉDITION ENTIÈREMENT REFONDUE

(1927). 1 volume de 912 pages avec 1054 photographies et dessins originaux, broché . . . . . **100 fr.**
Relié toile . . . . . **120 fr.**

L'ACCUEIL réservé à ce livre, rapidement épuisé, eût permis d'en donner il y a longtemps une seconde édition. Le Professeur LEJARS a tenu à le remanier à le compléter et à enrichir l'illustration de 187 figures nouvelles.

Pour établir cliniquement un diagnostic, il faut deux opérations distinctes mais connexes; d'abord la *recherche des signes physiques*, l'exploration, opération sensorielle qui nécessite une technique réglée et un entraînement progressif, puis l'*interprétation rationnelle des signes recueillis*, opération intellectuelle qui suppose des connaissances étudiées en pathologie.

« Devant telle ou telle affection régionale, dit le Professeur LEJARS dans sa préface, *à quoi penser? comment explorer?* Je répéterai maintes fois ces deux appels qui traduisent au mieux l'idée qui m'a conduit. »

Il faut que le médecin — que tout médecin — sache regarder, palper, percuter, mobiliser, explorer, pour tout dire.

C'est cette technique, qui est *figurée et décrite* dans ce bel ouvrage : *figurée* par des photographies abondantes, inédites, prises sous la direction de l'auteur et représentant les aspects les plus typiques des maladies ou des lésions, les manœuvres et les attitudes d'une exploration méthodique, décrite dans un style concis qu'ont su apprécier les médecins du monde entier pour lesquels « La Chirurgie d'urgence » du Professeur LEJARS a toujours été le guide sûr et indispensable. C'est ainsi que l'auteur montre pour chaque région ce que l'on peut voir « en sachant regarder », comment on doit explorer et comment on peut tirer de cette exploration des conclusions de *diagnostic, de pronostic et de traitement.*

P. LECÈNE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

R. LERICHE
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Thérapeutique Chirurgicale

OUVRAGE COMPLET EN TROIS VOLUMES

TOME I. — ***Généralités. — Membres***, par R. LERICHE. 644 pages.

TOME II. — ***Tête, Bouche, Cou, Thorax, Glande mammaire,*** par P. LECÈNE; ***Rachis, Bassin***, par R. LERICHE; ***Nez, Oreilles, Larynx***, par F. LEMAITRE. 508 pages.

TOME III. — ***Abdomen et Organes Génito-Urinaires***, par P. LECÈNE. 646 pages.

(1926). Prix de chaque volume. Broché. . . . . **62** fr.
Prix de chaque volume. Relié toile, fers spéciaux . . . **75** fr.

La conception de cet ouvrage est entièrement nouvelle.

« Nous pensons, disent les auteurs, qu'il existe des « principes » de thérapeutique, c'est-à-dire des règles de conduite pratique, basées sur l'expérience, d'une application générale dans un groupe de cas particuliers dont il importe de mettre en évidence la signification et la valeur. »

Ils supposent connues du lecteur les données essentielles de clinique et de pathologie chirurgicale, c'est-à-dire l'anatomie pathologique, la sémiologie et le diagnostic positif et différentiel des lésions.

La thérapeutique chirurgicale comprend trois parties essentielles : 1° Les indications du traitement chirurgical; 2° La réalisation de ces indications; 3° Les résultats que donne l'acte chirurgical exécuté.

Les opinions indiquées dans ce traité sont celles des auteurs; on y retrouvera et l'expérience collective, qui se dégage de la lecture des livres et des mémoires spéciaux, et surtout leur vaste expérience personnelle.

Le chirurgien de carrière voudra s'appuyer sur l'autorité de deux éminents chirurgiens pour les grandes directives du traitement.

Le médecin trouvera enfin un ouvrage non surchargé de détails de technique et dont les indications précises lui permettront de savoir dans quelle mesure et à quel moment il doit faire appel à la chirurgie et ce qu'il peut en attendre.

H. ROUVIÈRE
Professeur agrégé,
Chef des travaux anatomiques à la Faculté de Médecine de Paris

Anatomie Humaine

Descriptive et Topographique

DEUXIÈME ÉDITION REVUE ET CORRIGÉE

Traité complet en deux volumes ne se vendant pas séparément et comprenant 1668 *pages,* 988 *figures en noir et en couleurs.*

(1927) *Prix des 2 volumes*	Brochés.	**250** fr.
	Cartonnés tête rouge . .	**300** fr.

Un cartonnage spécial en 3 volumes, au prix de **330** *francs, permet l'expédition dans les pays où les envois sont limités à 3 kilos.*

Cette deuxième édition comporte un grand nombre de modifications destinées à améliorer les descriptions, à les compléter et à mettre cet ouvrage au courant des plus récents travaux.

A l'étude du système nerveux l'auteur a ajouté un nouveau et court chapitre sur le système nerveux parasympathique.

Extrait de la préface.

« Je divise l'anatomie en trois parties principales :

1° Tête et cou, 2° Tronc, 3° Membres. Un chapitre spécial est consacré au système nerveux central. »

« Chaque partie fait l'objet d'une double étude : une étude descriptive et analytique, une étude topographique et synthétique. Je décris tout d'abord successivement les os, les articulations, les muscles, les vaisseaux, les nerfs, en un mot tous les éléments qui composent le segment du corps envisagé. J'analyse le caractère morphologique de ces organes et je mets ceux-ci en place dans la région qu'ils occupent. De cette manière le lecteur voit s'édifier pièce par pièce tout un segment de l'organisme dont il pénètre ainsi en détail l'architecture. »

« A cette documentation, fournie par l'analyse, fait suite une étude topographique dans laquelle je montre région par région, en une vue d'ensemble, les rapports que présentent entre eux tous les organes d'une même région. »

Henri **HARTMANN**
Professeur de Clinique médicale, Chirurgien de l'Hôtel-Dieu.

Chirurgie de l'Estomac

Avec la collaboration de NICOLAE BARBILIAN — R. BENSAUDE — CHABRUT-ASTAIX — A. METZGER — de POLIAKOFF — ROBERT TARJAN.

1re Partie (1926.) Un volume de 336 pages avec 115 figures (*Travaux de Chirurgie, 6e Série*). . . . . 52 fr.

STATISTIQUE opératoire. — Examen de l'estomac. — Résultats de l'examen du sang chez 100 malades atteints d'ulcère ou de cancer de l'estomac. — La gastroscopie. — Les ulcères perforés de l'estomac et du duodénum en péritoine libre. — Technique des opérations pratiquées sur l'estomac. — Les bouches gastro-intestinales dans le cas de pylore perméable. — Les suites immédiates de la gastro-entérostomie d'après 842 opérations consécutives. — Résultats éloignés de la gastro-entérostomie. — L'ulcère peptique de jéjunum. — Etude expérimentale sur les suites de la sténose pylorique provoquée chez les animaux. — Le chimisme gastrique après les opérations sur l'estomac. — Suites éloignées de 100 résections gastriques pour cancer de l'estomac. — Les tumeurs non carcinomateuses de l'estomac. — La sténose hypertrophique du pylore chez l'adulte.

Félix **RAMOND**
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

Les Maladies de l'Estomac et du Duodénum

(1927). Un volume de 414 pages avec 17 figures . . . . 40 fr.

NOTIONS d'anatomie, d'histologie et de physiologie gastrique. — Etiologie générale des maladies de l'estomac. — Interrogatoire et examen du dyspeptique. — L'Examen radiologique et chimique, autres recherches pratiques de laboratoire. — Les Grands symptômes et les Grands syndromes gastriques. — Les Gastrites. — Les Ulcérations de l'Estomac, ulcérations aiguës, ulcère chronique. — Les duodénites et les périduodénites. — Les Tumeurs de l'Estomac. — L'Aérophagie et l'aérogastrie ; hernie gastrique diaphragmatique. — Les Sténoses pyloriques et médio-gastriques, les dilatations de l'estomac, la ptose de l'estomac. — Les spasmes gastriques, l'atonie gastrique, l'incontinence pylorique. — Les dyspepsies secondaires et réflexes. — Les dyspepsies nerveuses. — Régimes et médications.

R. BENSAUDE
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

TRAITÉ D'ENDOSCOPIE RECTO-COLIQUE

Rectoscopie — Sigmoïdoscopie

2e Édition (1926.) Un volume de 180 pages, avec 115 figures dans le texte, 90 figures en noir et en couleurs. . . **125** fr.

La *deuxième édition* de ce traité a été tellement modifiée qu'elle constitue un nouvel ouvrage. L'auteur a donné plus de développement à la biopsie en mettant en regard des images endoscopiques les dessins histologiques correspondants des lésions biopsiées. La thérapeutique endoscopique a été traitée plus en détail, on y trouvera le traitement des hémorroïdes par des injections sclérosantes, l'ablation des tumeurs bénignes par la diathermie, le traitement des ulcérations, des recto-colites, etc.

L'explication des nombreuses figures est faite en six langues : *français, anglais, italien, allemand, espagnol, portugais.*

André LÉRI
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Etudes sur les affections des os et des articulations

(1926). Un volume de 460 pages avec 128 figures. . . . **58** fr.

I. — Maladies des os. — *Maladies du développement et malformations.* — La plœonostéose familiale. — L'hypochondroplasie. — La dysostose cléido-cranienne. — L'hémiatrophie. — L'hémiatrophie faciale. — L'hémihypertrophie faciale. — L'hémifacio-craniose. — L'oxycéphalie. — La maladie exostosante. — Chondromes multiples. — Le Nanisme hypophysaire. — La macrogénétosomie. — L'anencéphalie.

Maladies acquises. — Le Rachitisme. — L'ostéomalacie. — La maladie osseuse de Paget. — La maladie osseuse de Recklinghausen. — L'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique. — La mélorhéostose. — La syphilis osseuse.

II. Maladies des articulations. — (Rhumatismes et maladies arthritiques.) — Description. — Pathogénie. — Thérapeutique.

H. BLANC *M. NÉGRO*
du service Civiale (Hôpital Lariboisière).

La Cystographie

Étude radiologique de la vessie normale et pathologique.

(1926). Un volume de 192 pages, avec 108 figures radiographiques. . . . . 48 fr.

Les auteurs décrivent la technique urologique et la technique radiographique. S'arrêtant quelque peu à l'étude de la vessie normale, ils abordent l'étude de la vessie pathologique. Sont d'abord étudiées les affections ou lésions vésicales, dans lesquelles la cystographie est indispensable pour assurer le diagnostic. Puis celles dans lesquelles la cystographie est utile sans être absolument nécessaire. Enfin des chapitres sont consacrés aux affections dans lesquelles la cystographie ne saurait en rien aider un diagnostic dûment établi par l'examen clinique ou d'autres moyens d'investigations.

Un chapitre est consacré à la cystographie post-opératoire, cystographie de contrôle et un aperçu rapide de la pneumo-cystographie termine l'ouvrage.

Iser SOLOMON
Radiologiste à l'Hôpital Saint-Antoine.

Précis de Radiothérapie Profonde

(1926). Un volume de 512 pages avec 174 figures. . . . . 75 fr.

Cet ouvrage, par son importance, est un *véritable traité* à l'adresse non seulement des radiologistes, mais aussi et surtout des médecins, chirurgiens, gynécologues, pour lesquels la radiothérapie est devenue une arme indispensable.

En effet, si la première partie de l'ouvrage, consacrée à la technique radiothérapique, peut paraître à certains un peu spéciale, la 2e partie, très importante, traite des applications cliniques ; son étendue est très vaste. Pour chacune des affections on saura quand il faudra intervenir, comment, quelle technique il faudra suivre.

Un index alphabétique et une table très complète terminent l'ouvrage.

Pierre DELBET
Professeur de clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris.

MENDARO
Assistant étranger à la clinique
du professeur Delbet.

Les Cancers du Sein

(1927). Un volume de 346 pages avec 238 figures et 4 planches hors texte en couleurs . . . . . 50 fr.

L'HISTOLOGIE permet d'établir le pronostic d'un grand nombre de cancers du sein. A la base de ce travail est la revision de toutes les préparations de tumeurs du sein du laboratoire du professeur P. Delbet avec notation de toutes les particularités intéressantes et la recherche des anciennes opérées. Puis le collationnement des faits cliniques et des faits microscopiques. — Ce livre est consacré à l'exposé des résultats obtenus, certains caractères microscopiques s'étant révélés liés à l'évolution du cancer.

Etude histologique générale. — Classification morphologique des tumeurs du sein. — Classification physiologique. — Pathogénie, Etiologie. — Symptomatologie. — Diagnostic. — Statistique générale. — Evolution des principales variétés des cancers. — Curage du creux susclaviculaire. — Opérabilité. — Opérations pour récidive. — Technique opératoire. — Thérapeutique non opératoire.

Maurice RENAUD
Médecin des hôpitaux de Paris

Les Cancers

et leurs complications

ÉTUDE CLINIQUE DE LEUR ÉVOLUTION

(1927). Un volume de 324 pages avec 27 figures. . . . 30 fr.

L'ÉTUDE de l'évolution anatomique et clinique des cancers est seule capable de fournir des données dont se puissent déduire des notions claires et précises sur les processus néoplasiques, leurs caractères spécifiques, leur marche, leur importance et la place qu'il faut leur assigner dans les cadres de la pathologie.

Ce livre dégage donc les faits éventuels et indiscutables de l'histoire des cancers, suit les étapes de leur développement, détermine le mécanisme des accidents qu'ils entraînent afin de donner une peinture exacte de leur physionomie clinique.

C'est un livre pratique de synthèse, un guide où est réduit à l'essentiel un énorme chapitre de la pathologie.

DUVERGER
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

VELTER
Professeur agrégé à la Faculté de Paris.
Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Thérapeutique Chirurgicale Ophtalmologique

(1926). Un volume de 464 pages avec 47 figures et 40 planches hors texte en noir et en couleurs : broché. . . . . **130** fr.
Relié toile . . . . **145** fr.

Ce livre n'est ni un traité ni une encyclopédie ; on n'y trouvera pas l'énumération et la description de tous les procédés opératoires utilisés en chirurgie oculaire. Son but est plus limité ; préciser les médications opératoires qui ont paru les plus certaines, décrire aussi clairement que possible les techniques jugées les meilleures à l'expérience. Les auteurs ont voulu justifier ce choix arbitraire en indiquant les raisons qui doivent faire préférer un procédé à tel autre, en montrant les écueils et les moyens de les éviter, en montrant aussi les complications post-opératoires et les précautions à prendre pour y parer.

L'ouvrage est illustré de nombreuses figures et de 40 planches hors texte, dont 24 en trichromie et 16 au trait noir et rouge reproduisant dans tous leurs détails les temps opératoires.

H. VILLARD
Professeur agrégé d'Ophtalmologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Manuel élémentaire d'Ophtalmologie

(1926). Un volume de 434 pages avec 177 figures. . . . **35** fr.

Conçu dans un sens élémentaire et pratique, cet ouvrage expose avec de nombreuses figures toute la pathologie oculaire de l'étudiant et du médecin non spécialisé.

Selon les divisions classiques et successivement pour toutes les parties de l'œil et de la vision, l'auteur étudie les éléments pathologiques nécessaires pour le diagnostic, le pronostic et le traitement.

A.-B. MARFAN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'hospice des Enfants-Assistés.

Clinique des maladies de la première enfance

(1926). Un volume de 608 pages . . . . . **58 fr.**

Cet ouvrage renferme une introduction et des notions générales : croissance, caractères des diverses périodes de l'enfance, exploration clinique des enfants du premier âge, prophylaxie des maladies contagieuses aiguës, étude de certains états du nouveau-né, celle de la première dentition, de ses accidents et de ses anomalies, celle des affections de la bouche, les plus fréquentes dans la première enfance, des végétations adénoïdes, de l'abcès chaud rétro-pharyngien, de la broncho pneumonie (4 leçons), de la tuberculose et de la scrofule (7 leçons), de l'asthme des nourrissons, des bruits de cornage et de certaines formes de dyspnée du jeune enfant, enfin étude clinique des principales malformations du cœur.

Robert DEBRÉ *Pierre JOANNON*

La Rougeole

ÉPIDÉMIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, PROPHYLAXIE

Préface du Professeur Léon BERNARD

(1926). Un volume de 288 pages avec 30 figures. . . . **35 fr.**

Les auteurs envisagent l'importance de la mortalité par rougeole et l'influence qu'exercent sur elle de multiples facteurs, au premier rang desquels prennent place des facteurs sociaux.

Dans la deuxième partie, ils analysent la réceptivité de l'homme vis-à-vis de la rougeole, la contagiosité de cette maladie, l'immunité qu'engendre une première atteinte.

Dans la troisième partie, consacrée à la prévention de la rougeole, ils exposent les mesures générales de prophylaxie, les principes et la technique de l'immunisation au moyen des sérums humains.

Dans le dernier chapitre, ils indiquent dans quelle voie on doit s'engager pour réaliser l'immunisation active, à laquelle appartient l'avenir.

NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE MM. LES PROFESSEURS

G.-H. ROGER *F. WIDAL* *P.-J. TEISSIER*

Secrétaire de la Rédaction : *Marcel GARNIER*

---

22 FASCICULES grand in-8°, avec nombreuses figures dans le texte, en noir et en couleurs, et planches hors texte en couleurs, sous une élégante 1/2 reliure toile dos plat.

FASCICULE I. *Maladies infectieuses.* — *2e édition* (1925). 584 pages, 66 figures, 3 planches en couleurs. . . . . **60** fr.

Notions générales sur les infections. — Les Septicémies. Les Streptococcies. Erysipèle. — Pneumococcie et Pneumonie. — Staphylococcie. — Infections à Tétragènes. Infections à Cocco-bacille de Pfeiffer, à Diplobacille de Friedländer — Entérococcie. Psittacose. Infections à Protéus vulgaris. Infections putrides et gangreneuses. Méningococcie. Gonococcie.

FASCICULE II. *Maladies infectieuses* (*suite*). — *2e édition.* 776 pages, 89 figures, 8 planches en couleurs. *Paraîtra en 1927.*

Scarlatine. — Quatrième maladie, Cinquième maladie. Rubéole, Rougeole, Variole, Varicelle. — Vaccine. — Le Zona, les Herpès et les Fièvres herpétiques. — Fièvre aphteuse, — Suette miliaire. — Charbon. — Typhus exanthématique. — Coqueluche. — Oreillons. Diphtérie. — Tétanos. — Rhumatisme articulaire aigu. — Dengue, Fièvre de pappataci.

FASCICULE III. *Maladies infectieuses* (*suite*). — *3e édition* (1927). 608 pages, 62 figures, 4 planches en couleurs. . **70** fr.

Fièvres typhoïde et paratyphoïdes. — La Dysenterie bacillaire. — Colibacillose. — L'Amibiase. — Choléra. — Botulisme et Fièvre de Malte ou Mélitococcie. — La Fièvre des tranchées. — La Grippe. — La Peste. — La Fièvre jaune.

FASCICULE IV. *Maladies infectieuses et parasitaires.* — *2e édition* (1925). 820 p., 134 fig. et 5 pl. en couleurs. **75** fr.

Maladie de Heine-Medin. — Encéphalite léthargique. — La Rage. —

La Tuberculose. — Septicémie tuberculeuse. — Les Pseudo-tuberculoses. — Morve. — Lèpre. — Verruga. — Actynomicose. Aspergillose. — Les Mycétomes. Les Oosporoses. Les Sporotrichoses. Les Blastomycoses. — Spirochétoses. — Syphilis ou Tréponémose.

FASCICULE V. ***Tome I. Maladies infectieuses et parasitaires*** *(fin)*. — *2e édition* (1924). 452 pages, 196 figures, 3 planches en couleurs . . . . . **55** fr.

Chancre simple. Granulome des organes génitaux. — Chancre et bubon poradéniques. — Goundou, Pian. — Fièvres récurrentes. — Sodoku. — Le Paludisme, La Fièvre bilieuse hémoglobinurique. — Kala-Azar. Bouton d'Orient. — Trichinose. — Filariose, Strongylose. Distomatose, Coccydiose, Sarcosporidiose. — Echinococcose, Cysticercose. — Trypanosomoses humaines, Bilharzioses. — Erythème polymorphe et Erythème noueux.

Tome II. Le Cancer. — *2e édition* (1927). Un volume avec figures et planches en couleurs. . . . . *Paraîtra en 1927.*

FASCICULE VI. ***Intoxications.*** — *2e édition* (1925). 520 pages, 27 figures, 4 planches en couleurs . . . . . **65** fr.

Les intoxications. — Saturnisme, Intoxications par le cuivre, le zinc, l'étain. — Phosphorisme. Arsenicisme. Hydrargyrisme, Intoxication par l'oxyde de carbone, le gaz d'éclairage, l'hydrogène sulfuré, le sulfure de carbone, les hydrocarbures. — Intoxication par l'acide picrique. — Intoxication par les gaz de guerre. — L'Alcoolisme. — Caféisme. — Théisme. — Intoxication par le kawa. — Intoxications par l'opium, l'éther, la cocaïne. — Tabagisme. — Intoxications diverses. — Intoxication d'origine alimentaire. — Intoxication par les champignons.

FASCICULE VII. ***Avitaminoses. Maladies par agents physiques. Troubles de la nutrition.*** — *2e édition* (1924). 584 pages 36 figures . . . . . **65** fr.

Vitamines et Avitaminoses. — Scorbut. — Scorbut infantile. — La Pellagre. — Béribéri. — L'Intoxication par les venins et la sérothérapie antivenimeuse. — Troubles et maladies déterminés par l'Anaphylaxie. — Maladie Sérique — Maladies par agents physiques. — Troubles et maladies de la nutrition.

FASCICULE VIII. ***Affections des glandes endocrines. Troubles du développement.*** — *2e édition* (1925). 462 pages, 107 figures, 1 planche en couleurs . . . . . **55** fr.

Troubles du développement général. — Pathologie de l'hypophyse. — Acromégalie. — Pathologie de la glande pinéale. — Pathologie de la glande thyroïde. — Myxœdème. Goitre exophtalmique — Pathologie des parathyroïdes. — Pathologie du thymus. — Pathologie des capsules surrénales. — Troubles des glandes génitales. — Syndromes pluriglandulaires.

FASCICULE IX. ***Affections du Sang et des Organes hématopoïétiques.*** — (1927). 1 volume de 802 pages avec 184 figures et 8 planches en couleurs. . . . . **80** fr.

Pathologie du globule rouge : Chloro-anémies. — Anémies graves. — Polyglobulies. — Pathologie du globule blanc : Leucocytose, Leucémies. — Affections hémorragipares : Hémophilie. — Purpura. — Pathologie des organes hémotopoïétiques : Pathologie de la moelle osseuse, des ganglions. — Pathologie de la rate.

FASCICULE X. ***Pathologie de l'Appareil circulatoire.*** *En préparation.*

Pathologie du cœur. — Pathologie du système artériel. — Aortites, anévrisme de l'aorte. — Pathologie du système veineux.

FASCICULE XI. ***Pathologie de l'appareil respiratoire.*** (Nez, Larynx, Trachée, Bronches, Poumons). — ***2e édition*** (1926). 658 pages, 90 figures, 5 planches. . . . . **70** fr.

Sémiologie de l'appareil respiratoire. — Pathologie du nez et du larynx. — Affections de la trachée et des bronches. — Asthme. — Bronchopneumonies. Pneumonoconioses. — Syphilis pulmonaire et autres affections du poumon. — Cancer pleuropulmonaire. — Kystes hydatiques du poumon.

FASCICULE XII. (1926). ***Pathologie de l'appareil respiratoire*** (*suite*). — ***2e édition.*** 596 pages, 56 figures, 10 pl. **70** fr.

Tuberculose et pseudo-tuberculoses pulmonaires. — Pathologie de la Plèvre. — Pathologie du Médiastin et adénopathies trachéo-bronchiques.

FASCICULE XIII. ***Pathologie de l'Appareil digestif*** (Bouche, Pharynx, Œsophage, Estomac). — ***2e édition*** (1926). 858 pages, 138 figures, 4 planches en couleurs. . . . . **85** fr.

Pathologie de la Bouche. — Pathologie du Pharynx. — Affections communes à la bouche et au pharynx. — Pathologie de l'Œsophage. — Pathologie de l'Estomac.

FASCICULE XIV. ***Pathologie de l'Appareil digestif*** Intestin) — (1924). 580 pages, 168 figures, 7 planches en couleurs . . . . . **65** fr.

Pathologie de l'intestin. — Les Affections gastro-intestinales des Nourrissons. — Vers intestinaux. — Ankylostomiase. — Sémiologie des fèces. — Pathologie du rectum et du côlon terminal.

FASCICULE XV. ***Pathologie des glandes salivaires, du pancréas et du péritoine.*** — ***2e édition*** (1926). 564 pages, 133 figures, 2 planches en couleurs . . . . . **65** fr.

Pathologie des glandes salivaires, — du Pancréas. — Affections aiguës du Péritoine. — Affections chroniques du péritoine. — Kystes hydatiques du péritoine.

FASCICULE XVI. ***Pathologie du Foie.*** *Paraîtra en 1927.*

Affections du foie. — Abcès du foie. — Syphilis hépatique. — Kystes hydatiques du foie. — Ictères.

FASCICULE XVII. ***Pathologie des Reins.***

Paraîtra en 1927.

FASCICULE XVIII. ***Pathologie du système nerveux.*** (*Sémiologie Générale*) . . . . . *Paraîtra en 1927.*

Coma et apoplexie. — Céphalée. — Vertiges. — Troubles du sommeil; Troubles psychiques. — Aphasies. — Troubles de l'élocution. — Troubles de la Motilité. — Troubles de la Tonicité. — Troubles des réactions électriques. — Troubles de la réflectivité. — Troubles de la sensibilité. — Troubles sensoriels. — Liquide céphalo-rachidien.

FASCICULE XIX. ***Pathologie du système nerveux (cerveau et cervelet).*** — (1925). 1016 pages, 261 figures, 40 planches en noir et 6 planches en couleurs . . . . . **105** fr.

Syndrome pyramidal (Hémiplégie). — Hémianesthésie cérébrale. — Hémianopsie. — Epilepsie Jacksonienne. — Topographie cranio-encéphalitique, Syndromes corticaux. — Syndromes sous-corticaux. — Traumatismes du cerveau. — Infections. — Troubles circulatoires. — Tumeurs cérébrales. — Syphilis cérébrale. — Paralysie générale. — Encéphalopathies infantiles. — Pathologie du Cervelet. — Les Syndromes labyrinthiques.

FASCICULE XX. ***Pathologie du système nerveux.*** (Bulbe, nerfs craniens, méninges, moelle.). . *En préparation.*

Pathologie des tubercules quadrijumeaux, des pédoncules, de la protubérance, du bulbe. — Pathologie des nerfs craniens. — Pathologie des méninges. — Pathologie de la moelle.

FASCICULE XXI. ***Pathologie du système nerveux*** (Nerfs, sympathique, névroses.). . . . . *Paraîtra en 1927.*

Névralgies, Syndromes radiculaires, Blessures des nerfs, Névrites, Poly-Névrites, Névrite interstitielle hypertrophique, Zona. — Les syndromes sympathiques. — Troubles vaso-moteurs. — Troubles trophiques. — Troubles viscéraux d'origine nerveuse. — Troubles thermiques d'origine nerveuse. — Migraine. — Névroses, Dyskinésies. — Maladies familiales du système nerveux.

FASCICULE XXII (et dernier). ***Pathologie des Muscles, Os et Articulations.*** — (1924). 560 pages, 209 figures, 2 planches en couleurs . . . . . **65** fr.

Affections des muscles. — Maladies des os. — Dystrophies osseuses. — Rachitisme. — Ostéomalacie. — Achondroplasie. — Pseudo-rhumatismes infectieux et toxiques. — Rhumatismes chroniques.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

Précis de Pathologie Médicale

PAR

F. BEZANÇON, MARCEL LABBÉ, LÉON BERNARD, J.-A. SICARD, A. CLERC, P. EMILE WEILL, PHILIBERT, S.-I. DE JONG, A. SEZARY, CH. FOIX, PASTEUR VALLERY-RADOT, G. VITRY, MARCEL BLOCH, J. PARAF et THIERS.

Ouvrage complet en 7 volumes.

TOME I. **Maladies infectieuses,** par FERNAND BEZANÇON et PHILIBERT. 540 pages, 75 figures : broché . . . . . **35** fr.
Cartonné . . . . . **42** fr.

TOME II. **Maladies infectieuses** (2e Partie), par FERNAND BEZANÇON et PHILIBERT. — **Intoxications,** par LÉON BERNARD et JEAN PARAF. 646 pages, 91 figures : broché. . **35** fr.
Cartonné. **42** fr.

TOME III. *2e Édition.* **Maladies de l'appareil respiratoire,** par FERNAND BEZANÇON, et S.-I. DE JONG.

Paraîtra en mai 1927.

TOME IV. **Maladies du cœur et des vaisseaux,** par A. CLERC.

Paraîtra en 1927.

TOME V. (*2e Édition*). **Maladies du sang et des organes hématopoïétiques,** par P. EMILE WEILL et MARCEL BLOCH. **Maladies des reins,** par PASTEUR VALLERY-RADOT. 636 pages, 74 figures : broché. . . . . **35** fr.
Cartonné . . . . . **42** fr.

TOME VI. *2e Édition.* **Maladies de l'appareil digestif et de la nutrition,** par MARCEL LABBÉ et G. VITRY. 830 pages, 403 figures : broché . . . . . **40** fr.
Cartonné . . . . . **48** fr.

TOME VII. **Maladies du système nerveux,** par M. SICARD, CH. FOIX et THIERS. — **Glandes endocrines,** par A. SÉZARY.

Paraîtra en 1927.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

Précis de Pathologie Chirurgicale

Par MM. P. BÉGOUIN, H. BOURGEOIS, P. DUVAL, GOSSET, E. JEANBRAU, LECÈNE, LENORMANT, R. PROUST, TIXIER

QUATRIÈME ÉDITION, REVUE ET AUGMENTÉE

Chaque volume : broché . . . . . 45 fr.
Cartonné . . . . . 52 fr.

Tome I. — Pathologie chirurgicale générale, Maladies générales, Tissus, Crâne et Rachis. (1924). 1 volume 1173 pages et 387 figures.

Tome II. — Tête, Cou, Thorax. (1924). 1128 pages, 320 figures.

Tome III. — Glandes mammaires, Abdomen, Appareil génital de l'homme. (1924). 953 pages, 387 figures.

Tome IV. — Appareil urinaire, Gynécologie, Fractures et luxations, Affections des membres. (1924). 1256 pages, 384 figures.

H. ROUVIÈRE

Précis d'Anatomie et Dissection

Tome I. — *4e Édition.* Tête, cou, membre supérieur (1925).

Tome II. — *4e Édition.* Thorax, abdomen, bassin, membre inférieur (1925).

Chaque volume : broché . . . . . 33 fr.
Cartonné . . . . . 42 fr.

POIRIER *BAUMGARTNER*

Précis de Dissection

4e Édition (1919). 360 pages, 241 figures :

Broché . . . . . 15 fr.
Cartonné . . . . . 22 fr

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

Aug. BROCA

Précis de Médecine Opératoire

2e Édition (1920). 296 pages, 510 figures : broché . . . 25 fr.
Cartonné . . 32 fr.

G.-H. ROGER

Introduction à l'Etude de la Médecine

8e Édition (1926). 812 pages : broché. . . . . 38 fr.
Cartonné . . . . . 45 fr.

G. WEISS

Précis de Physique biologique

5e Édition (1923). 576 pages, 584 figures : broché. . . 28 fr.
Cartonné. . 35 fr.

M. LAMBLING

Précis de Biochimie

3e Édition (1921). 2e tirage (1925) revu et corrigé par E. Gley, professeur au Collège de France. 724 pages : broché. 38 fr.
Cartonné . . 46 fr.

A. RICHAUD

Précis de Thérapeutique et Pharmacologie

6e Édition (1924). 1042 pages, 14 figures : broché. . . 50 fr.
Cartonné. . 60 fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

M. ARTHUS

Précis de Physiologie

6e Édition (1920). 976 pages, 326 figures : broché. . . **42** fr.
Cartonné. . **50** fr.

M. ARTHUS

Précis de Chimie physiologique

10e Édition (1924). 452 pages, 115 figures, 5 planches :
Broché . . . . . **35** fr.
Cartonné . . . . . **44** fr.

M. ARTHUS

Précis de Physiologie Microbienne

(1921). 408 pages : broché. . . . . **25** fr.
Cartonné. . . . . **32** fr.

F. BEZANÇON

Précis de Microbiologie Clinique

4e Édition . . . . . *En préparation.*

M LANGERON

Précis de Microscopie

4e Édition (1925). 1034 pages, 315 figures : broché . . **50** fr.
Cartonné. **58** fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

E. BRUMPT

Précis de Parasitologie

4e Édition (1927 . . . . . *Sous presse.*

NOUVEAUTÉ

JOYEUX

Précis de Médecine Coloniale

(1927). 920 pages, 319 figures. . . . . *Paraîtra en mars 1927.*

L. BARD

Précis d'Examen de Laboratoire

4e Édition (1921). 830 pages, 162 figures : broché . . . **40** fr.
Cartonné . . **48** fr.

J. COURMONT

Précis d'Hygiène

par Paul Courmont et A. Rochaix.

3e Édition (1925). 902 pages, 320 figures : broché. . . **50** fr.
Cartonné. . **58** fr.

J. DARIER

Précis de Dermatologie

4e Édition (1927) . . . . . *En préparation.*

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

A. LACASSAGNE *Étienne MARTIN*

Précis de Médecine Légale

3e Édition (1921). 752 pages, 115 figures : broché. . . **42** fr.
Cartonné. . **50** fr.

Ét. MARTIN

Précis de Déontologie et de Médecine professionnelle

2e Édition (1923). 344 pages : broché. . . . . **18** fr.
Cartonné . . . . . **24** fr.

L. OMBRÉDANNE

Précis clinique et Opératoire de Chirurgie infantile

2e Édition (1926). 1140 pages, 584 figures : broché . . **65** fr.
Cartonné. **75** fr.

NOBÉCOURT

Précis de Médecine des Enfants

5e Édition (1926). 1022 pages, 229 figures: broché. . . **58** fr.
Cartonné. . **70** fr.

V. MORAX

Précis d'Ophtalmologie

3e Édition (1921). 870 pages, 450 figures et 4 planches en coul.
Broché . . . . . **52** fr.
Cartonné . . . . . **60** fr.

Précis de Technique Opératoire

PAR LES PROSECTEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nouvelle série; 7 volumes avec de nombreuses figures.

Appareil génital de la femme, par R. PROUST et le Dr CHARRIER. *6e Édition* (1927) . . . . . *En préparation.*

Membre inférieur, par GEORGES LABEY et le Dr J. LEVEUF. *5e Édition* (1923). Broché. . **18** fr. Cartonné. . . **25** fr.

Tête et cou, par CH. LENORMANT et P. BROCQ, 247 *figures.* *6e Édition* (1923). Broché. . **18** fr. Cartonné. . . **25** fr.

Appareil urinaire et appareil génit. de l'homme, par Pierre DUVAL et le Dr GATELLIER. *6e Édition* (1923). Broché. . **18** fr. Cartonné. . . **25** fr.

Pratique courante et Chirurgie d'urgence, par V. VEAU et le Dr D'ALLAINES. *7e Éd.* (1924). Br.. **18** fr. Cart. **25** fr.

Thorax et membre supérieur, par A. SCHWARTZ et le Dr METIVET. *7e Édition* (1925). Broché. **18** fr. Cart. **25** fr.

Abdomen, par M. GUIBÉ et J. QUÉNU. *6e Édition* (1926). Broché. . **22** fr. Cartonné. . . **30** fr.

G. ROUSSY
Professeur agrégé,
Chef des Travaux d'Anatomie pathologique.

I. BERTRAND
Moniteur des Travaux pratiques d'Anatomie pathologique.

Travaux pratiques d'Anatomie Pathologique

3e Édition (1924). 264 pages, 124 planches. . . . . **18** fr.

Charles DUJARIER
Chirurgien de l'hôpital Boucicaut.

Anatomie des Membres

2e Tirage (1925). 422 p. avec 58 pl. hors texte et 19 fig. **60** fr.

COLLECTION
" MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES "

Robert DUPONT
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.
Ex-chef de clinique à la Faculté.

Roger LEROUX
Chef des travaux d'anatomie pathologique
à la Faculté de Paris.

Jean DALSACE
Chef de Laboratoire à l'hôpital Saint-Antoine.

Technique des prélèvements et des biopsies
dans la pratique clinique

(1926). 144 pages, 50 figures . . . . . **16 fr.**

Marcel LABBÉ
Professeur de Pathologie générale à la Faculté de Paris.

Le Traitement du Diabète

2e Édition (1926). 158 pages. . . . . **10 fr.**

J. FIOLLE
Professeur à l'École de Médecine de Marseille.

Le Curettage utérin
Indications, Technique, Résultats, Accidents

2e Édition (1924). 132 pages, 3 figures . . . . . **12 fr.**

C. PASCAL
Médecin en chef des asiles d'aliénés
de la Seine.

J. DAVESNE

Traitement des maladies mentales par les chocs

(1926). 184 pages. . . . . **18 fr.**

COLLECTION
"MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES"

P. GUIBAL (de Béziers)
Ex-interne des hôpitaux de Paris.

Traitement Chirurgical de la Dilatation Bronchique

(1924). 174 pages, 31 figures . . . . . 12 fr.

CHIRAY et J. LEBON

Les Insuffisances Pancréatiques

Dyspepsies pancréatiques, Syndromes diabétiques

(1926). 210 pages . . . . . 20 fr.

Henri LECLERC

Précis de Phytothérapie

Essai de Thérapeutique par les plantes françaises

2e Édition (1927). Un volume de 328 pages. . . . . 20 fr.

Henri LECLERC

En Marge du Codex

Notes d'histoire Thérapeutique

(1924). 188 pages, 2 planches. . . . . 15 fr.

COLLECTION DU MÉDECIN PRATICIEN

L'OBJET de cette collection : Dire au médecin traitant tout ce qu'il doit savoir d'une spécialité, lui indiquer les méthodes les meilleures de diagnostic et de traitement — les lui décrire avec des détails assez minutieux pour lui permettre de les appliquer sans mécompte et le conduire ainsi jusqu'au seuil qu'il ne peut dépasser par ses propres moyens ; — lui permettre d'autre part de guider le spécialiste dont il recherchera le concours et auquel il doit apporter un diagnostic précis ; lui apprendre enfin, à utiliser pour le traitement les renseignements que la consultation, le laboratoire ou l'opération lui auront fournis.

G. LAURENS

Oto-Rhino-Laryngologie du Médecin praticien

5e Édition (1926). 508 pages, 596 figures . . . . . **40** fr.

Dr Alb. TERSON

Ophtalmologie du Médecin praticien

2e Édition (1920). 550 p., 356 fig., 1 planche en couleurs. **38** fr.

Dr Pierre RÉAL

Stomatologie du Médecin praticien

3e Édition (1926). 302 pages, 169 figures, 4 planches. . . **33** fr.

Dr GUY-LAROCHE

Examens de Laboratoire du Médecin praticien

2e Édition (1921). 412 pages, 117 figures, 1 planche en coul. **32** fr.

COLLECTION DU MÉDECIN PRATICIEN

FLORAND et GIRAULT

Diagnostic et Traitement des affections du tube digestif

(1922). 410 pages, 62 figures . . . . . 28 fr.

R. LEDOUX-LEBARD

La radiologie du médecin praticien

Radio-diagnostic des maladies de l'appareil digestif

(1926). 288 pages, 101 figures, 12 planches. . . . . 40 fr.

Gaston LYON

Consultations pour les Maladies des Voies digestives

(1920). 360 pages.. . . . . 20 fr.

Paul SOLLIER *Paul COURBON*

Pratique sémiologique des Maladies mentales

Guide de l'Étudiant et du Praticien

(1924). 458 pages, 87 figures . . . . . 30 fr.

Ouvrages du Dr A. MARTINET

Thérapeutique Clinique

avec la collaboration des Docteurs :
DESFOSSES, G. LAURENS, Léon MEUNIER, LOMON,
LUTIER, MARTINGAY, MOUGEOT, POIX,
SAINT-CÈNE, SÉGARD et TERSON

3e Édition (1926). 1510 pages, 351 figures : broché. . **130** fr.
Relié toile en 2 volumes. . . . . **165** fr.
Relié toile en 1 volume. . . . . **150** fr.

Diagnostic Clinique

Examens et Symptômes

avec la collaboration des Docteurs
DESFOSSES, G. LAURENS, Léon MEUNIER
LUTIER, SAINT-CÈNE, TERSON
CINQUIÈME ÉDITION
REVUE ET AUGMENTÉE PAR LES COLLABORATEURS

5e Édition. 1042 pages, 892 figures : broché.. . . . . **95** fr.
Relié toile.. . . **110** fr.

Ouvrages du Dr Gaston LYON
Ancien Chef de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Traité élémentaire de Clinique Thérapeutique

11e Édition (1925). 1408 pages : broché. . . . . **90** fr.
Relié toile . . . . . **110** fr.

Gaston LYON
Ancien Chef de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris

Précis de Clinique Sémiologique

Diagnostics — Pronostics et Traitements

(1925). 734 pages : broché . . **32** fr. Cartonné. . . **40** fr.

Simone LABORDE
Chef de Laboratoire de Radiumlogie au Centre anticancéreux de Villejuif

La Curiethérapie des Cancers

(1925). 334 pages, 43 figures en hors-texte . . . . . 35 fr.

Dr L. BROCQ

Cliniques Dermatologiques

Professées dans les Hôpitaux de Paris, La Rochefoucauld, Broca, Pascal-Saint-Louis et à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

(1924). 740 pages, 54 figures. . . . . 100 fr.

Dr VEYRIÈRES *R. HUERRE*

Traitement externe des Dermatoses

Notes de thérapeutique et de matière médicale

(1924). 236 pages.. . . . . 20 fr.

LOISEL *LOMON*

La Physique des Rayons X

(1925). 159 pages, 49 figures. . . . . 13 fr.

Noël FIESSINGER

Les Ferments des Leucocytes

en physiologie, pathologie et thérapeutiques générales

(1923). 238 pages.. . . . . 28 fr.

C. LEVADITI

Le Bismuth dans le traitement de la Syphilis

(1924). 316 pages, 31 figures et 1 planche. . . . . 30 fr.

V. HUTINEL

Professeur honoraire de clinique médicale infantile
Membre de l'Académie de Médecine.

Le Terrain Hérédo-Syphilitique

Aperçu de Pathologie Générale et de Clinique Infantile

(1925). 456 pages. . . . . 40 fr.

Dr LACAPÈRE

Ancien chef de Clinique à l'hôpital St-Louis

Le Traitement de la Syphilis

par les composés arsenicaux et les préparations bismuthiques

4e Édition (1924). 342 pages, 14 figures . . . . . 25 fr.

A. BESREDKA

Immunisation Locale

Pansements spécifiques

(1925). 252 pages. . . . . 26 fr.

Léon **BERNARD**
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine.

La Tuberculose Pulmonaire

Études de Phtisiologie Clinique et Sociale

2e Édition (1925). 400 pages, 16 figures . . . . . **35** fr.

(Comité National de défense contre la tuberculose)

L'Armement Antituberculeux

Introduction de MM. Léon BERNARD et G. POIX

2e Édition (1926). 328 pages. . . . . **32** fr.

Achille **URBAIN**

La Réaction de Fixation dans la Tuberculose

(1925). 132 pages. . . . . **16** fr.

Maurice **LETULLE**
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Inspection — Palpation Percussion — Auscultation

Leur pratique en clinique médicale

3e Édition (1922). 337 pages, 133 figures, 12 planches . **18** fr.

Maurice NICLOUX
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

L'Oxyde de Carbone
et l'intoxication oxycarbonique

(1925). 254 pages, 34 figures . . . . . 28 fr.

M. LANGERON
Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

M. RONDEAU DU NOYER
Préparateur à la Faculté de Médecine de Paris.

Coprologie Microscopique

(1926). 126 pages, 129 figures . . . . . 16 fr.

M. LOEPER
Médecin de l'hôpital Tenon.

Leçons de Pathologie digestive

5e Série (1922). 348 pages, 53 figures . . . . . 26 fr.
6e Série (1926). 274 pages, 40 figures . . . . . 26 fr.

R. GOIFFON

Manuel de Coprologie Clinique

2e Édition (1925). 260 pages, 34 figures et 2 planches. . 20 fr.

G. SANARELLI
Directeur de l'Institut d'hygiène de l'Université de Rome.

Les Entéropathies Microbiennes

(1926). 228 pages, 28 figures . . . . . 25 fr.

R. LUTEMBACHER

Les

Troubles Fonctionnels du Cœur

(1924). 520 pages, 297 figures . . . . . 32 fr.

Manoel de ABREU

Essai sur une nouvelle Radiologie vasculaire

(1926). 214 pages, 58 figures, 6 photographies, 36 téléradiographies hors texte originales . . . . . 38 fr.

P. Émile WEIL et *Paul ISCH-WALL*
Médecin de l'hôpital Tenon. Ancien interne des hôpitaux de Paris.

La Transfusion du Sang

Étude Biologique et Clinique

(1925). 248 pages, 18 figures. . . . . 25 fr.

Antonin CLERC
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.
Médecin de l'hôpital Lariboisière.

Les Arythmies en Clinique

(1925). 404 pages, 205 figures . . . . . 42 fr.

L. CHEINISSE

Les Médicaments Cardiaques

(1925). 160 pages. . . . . 18 fr.

Marcel LAEMMER

Formulaire d'Opothérapie Clinique

(1925). 146 pages . . . . . 14 fr.

Guy LAROCHE
Médecin des hôpitaux de Paris.

Opothérapie Endocrinienne

Les bases physiologiques — Les Syndromes
La Posologie de l'Opothérapie par les
Glandes à Sécrétion internes

(1925). 282 pages, 28 figures . . . . . 18 fr.

J. LE CALVÉ

L'Œdème

Étude Expérimentale et Clinique

(1925). 648 pages . . . . . 45 fr.

Ch. ACHARD
Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

Clinique médicale

de l'hôpital Beaujon

DEUXIÈME SÉRIE

(1925). 338 pages, 63 figures . . . . . 32 fr.

A. B. MARFAN

Les Affections des Voies digestives
dans la première Enfance

(1923). 702 pages, 37 figures et 2 planches. . . . . 60 fr

A.-B MARFAN

Les vomissements périodiques avec acétonémie

2e Édition (1926). Un volume de 88 pages. . . . . 9 fr.

P. NOBÉCOURT
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin des Hôpitaux.

Conférences pratiques sur l'alimentation des nourrissons

3e Édition (1922). 318 pages. . . . . 32 fr.

Jules COMBY
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.

Deux cent soixante Consultations médicales
Pour les Maladies des Enfants

8e Édition (1925). 520 pages. . . . . 20 fr.

P. NOBÉCOURT
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.

CLINIQUE MÉDICALE DES ENFANTS

I. — Affections de l'Appareil respiratoire

(1924). 348 pages, 52 figures . . . . . *Épuisé.*

II. — Affections de l'Appareil circulatoire

(1925). 372 pages, 122 figures . . . . . **40** fr.

III. — Troubles de la nutrition et de la croissance

(1926). 404 pages, 104 figures. . . . . **45** fr.

IV. — Affections de l'Appareil urinaire

(1927). 404 pages avec figures. . . . *Paraîtra en mars 1927.*

Dr Clotilde MULON
Médecin chef de la Pouponnière du Camouflage.

Manuel de puériculture

2e Édition (1924). 234 pages, 20 figures. . . . . 14 fr.

G. LABEAUME
Ancien interne des hôpitaux de Paris.
Chef de Clinique à la Faculté.

Hygiène sociale du Premier âge

2e Édition (1926). 216 pages. . . . . 20 fr.

E. TERRIEN
Ancien chef de clinique infantile de la Faculté

Précis d'alimentation des nourrissons

5e Édition (1926). 322 pages. . . . . 25 fr.

Précis d'alimentation des jeunes enfants du Sevrage à dix ans

5e Édition (1926). 452 pages. . . . . 28 fr.

P. RUDAUX et Ch. MONTET
Accoucheur des hôpitaux. Professeur en chef de la Maternité.
Ancien interne des hôpitaux. Assistant de Puériculture à la Maternité.

Guide Pratique de la Mère

Les deux premières années de l'Enfant.
Notions élémentaires de puériculture.

(1927). 174 pages, 40 figures. . . . . 12 fr. 50

Georges **LAURENS**

Chirurgie de l'Oreille, du Nez du Pharynx et du Larynx

2e Édition (1924). 1048 pages, 783 figures, relié toile. **150** fr.

Georges **CANUYT**
Professeur de clinique oto-rhino-laryngologique

Jean **TERRACOL**
Chef de clinique oto-rhino-laryngologique

à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Le Sinus Sphénoïdal

Anatomie — Exploration — Chirurgie

(1925). 278 pages, 134 figures . . . . . **35** fr.

Jean **GUISEZ**

Diagnostic et Traitement des Rétrécissements de l'Œsophage et de la Trachée

(1923). 360 pages, 216 figures et 2 planches en couleurs. **50** fr.

Dr **DUCHANGE**

L'anesthésie tronculaire des mâchoires par voie buccale

(1927). 112 pages, 24 figures . . . . . **14** fr.

Dr POULARD
Médecin des Hôpitaux de Paris.

Traité d'Ophtalmologie

(1923). 2 volumes, ensemble 1458 pages, 710 fig. et 3 planches hors texte en couleurs. Reliés toile. . . . . 150 fr.

Félix TERRIEN
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.

C. COUSIN
Chef de laboratoire d'Ophtalmologie à la Faculté de Médecine.

Affections de l'Œil en médecine générale

Diagnostic et Traitement

(1924). 510 pages, 128 figures. . . . . 45 fr.

Félix TERRIEN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

SÉMIOLOGIE OCULAIRE

Anatomie — Physiologie — Pathologie

I. — La Calotte Cornéo-Sclérale

(1923). Un volume de 260 pages avec 144 figures. . . . 40 fr.

II. - Le Diaphragme irido-ciliaire

(1924). Un volume de 240 pages avec 126 figures. . . . 40 fr.

III. — Le Cristallin

(1926). Un volume de 240 pages avec 158 figures. . . . 40 fr.

Léon IMBERT *C. ODDO* *P. CHAVERNAC*

Accidents du Travail
Évaluation des Incapacités

2e Édition (1923). 936 pages, 96 figures . . . . . 55 fr.

E. FORGUE *E. JEANBRAU*

Guide pratique du médecin dans les
Accidents du Travail
Suites Médicales et Judiciaires

4e Edition (1924). 840 pages . . . . . 55 fr

H. TRUC
Professeur de Clinique Ophtalmologique à l'Université de Montpellier.
Correspondant de l'Académie de Médecine.

Hygiène oculaire
et inspection du travail
appliquées à toutes les professions :
Commerce, Industrie, Agriculture, Administrations

(1926). 184 pages avec 19 figures . . . . . 15 fr.

H. VILLARD
Professeur agrégé d'Ophtalmologie
à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Consultations de
Thérapeutique Oculaire

(1924). 184 pages . . . . . 15 fr

Félix LEJARS

Traité de Chirurgie d'urgence

8e Édition (1921). *2e tirage* (1925). 1120 pages, 1100 figures, 20 planches : broché. **140** fr. Relié toile, en 2 vol. **175** fr.

Prof. Viggo CHRISTIANSEN
Médecin en chef de l'Hôpital royal du Danemark.

Les tumeurs du cerveau

2e Édition (1925). 398 pages, 107 figures . . . . . **60** fr.

WELLS P. EAGLETON

Thrombo-Phlébite infectieuse du sinus caverneux

(1926). 160 pages, 16 figures. . . . . 35 fr.

WERTHEIMER *A. BONNIOT*

Chirurgie du Sympathique
Chirurgie du Tonus Musculaire

(1926). 136 pages, 31 figures. . . . . 28 fr.

J. LEVEUF
Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Ch. GIRODE *P. MORNARD* *Raoul MONOD*
Chefs de clinique à la Faculté de Paris.

Traitement des Fractures et Luxations des membres

(1925). Un volume de 464 pages, avec 247 figures . . . **32** fr.

R. LERICHE
Professeur de Clinique chirurgicale
à la Faculté de Strasbourg.

POLICARD
Professeur d'histologie à la Faculté
de Lyon.

Les Problèmes de la Physiologie Normale et Pathologique de l'Os

(1926). Un volume de 230 pages, avec 31 figures . . . . **35 fr.**

A. GOSSET
Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Travaux de la Clinique chirurgicale de la Salpêtrière

PUBLIÉS EN COLLABORATION

Première série (1926). 244 pages, 118 figures . . . **65 fr.**

Pierre BROCQ
Chirurgien des Hôpitaux.

Les pancréatites aiguës chirurgicales

(1926). 188 pages, 18 figures et 1 planche en couleurs. **32 fr.**

Th. TUFFIER *P. DESFOSSES*

Petite Chirurgie pratique

7e Édition (1926). 744 pages, 477 figures. . . . . **54 fr.**

RIBEMONT-DESSAIGNES *LEPAGE*

Traité d'Obstétrique

NEUVIÈME ÉDITION REVUE ET MISE A JOUR

par V. LE LORIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

9e Édition (1923). 1574 pages, 587 fig., relié en 1 vol. 95 fr.

Relié en 2 volumes. . . 125 fr.

L.-H. FARABEUF *Henri VARNIER*

Introduction à l'étude clinique et à la pratique des Accouchements

5e Édition (1922). 488 pages, 375 figures . . . . . 58 fr

H. VIGNES

Accoucheur des Hôpitaux de Paris.

Physiologie Obstétricale Normale et Pathologique

(1923). 456 pages, avec figures. . . . . 35 fr.

V. WALLICH

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Ed. LÉVY-SOLAL

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Éléments d'Obstétrique

5e Édition (1926). 710 pages, 179 figures . . . . . 40 fr.

LE PLUS IMPORTANT JOURNAL DE MÉDECINE FRANÇAIS

LA PRESSE MÉDICALE

Journal illustré paraissant le Mercredi et le Samedi
par numéros d'au moins 32 pages

— DIRECTION SCIENTIFIQUE —

F. DE LAPERSONNE M. LETULLE H. ROGER
J.-L. FAURE F. WIDAL M. LERMOYEZ
Ph. PAGNIEZ Ch. LENORMANT F. JAYLE

Secrétaires de la Rédaction : P. DESFOSSES, J. DUMONT

ABONNEMENT ANNUEL

France. . . 70 fr. Belgique. . . 100 fr.

Demander les Prix pour l'Étranger.

Numéro spécimen sur demande.

JOURNAL d'informations professionnelles et revue scientifique, *La Presse Médicale* est le journal de langue française le plus répandu dans tous les pays du monde.

La Presse Médicale publie : *Le compte rendu des principales Sociétés savantes françaises*, la *Revue des thèses*, une *Bibliographie importante*, le *Sommaire de nombreux périodiques*, une *Revue des Journaux*, des *Nouvelles, Renseignements et Communiqués.*

La Presse Médicale publie des *chroniques scientifiques* ou *professionnelles*, des *Mémoires originaux*, des *mouvements médicaux, chirurgicaux, thérapeutiques*, des répertoires de *Médecine* ou de *Chirurgie* pratiques.

Toute commande de livres doit être accompagnée de son montant augmenté de 10 °/. pour la France et de 15 °/. pour l'Étranger, pour frais de port et d'emballage.

94.147. — Imprimerie LAHURE, 9, rue de Fleurus, Paris. — 2-1927

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIFORNIA 94305
FOR RENEWAL: PHONE 497-6691

DATE DUE

F34
R72
1927
v.7

Roger, G.E.H., ed
Traité de phys
pathologique.

NAME	DATE
John S. Lou	MAY 2 1929

F34
R72
1927
v.7